Thèse présentée pour le Doctorat de l'Université de Strasbourg
(Mention: Médecine)

1921

N° 11

Action

de

l'alcoolisme expérimental

sur

le testicule

(étude histologique et chimique)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

par le

Dr Alexandre Kostitch

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Gœller, rue Ste-Madeleine 16
1921

A mon maître et président de thèse

Monsieur le Professeur

Pol BOUIN

professeur d'Histologie à la Faculté de médecine

A mes maîtres des Facultés
de Montpellier et de Strasbourg

INTRODUCTION

La sensibilité particulière de la glande génitale mâle vis-à-vis de l'intoxication alcoolique devient de plus en plus un fait indubitablement prouvé. Les données expérimentales viennent tous les jours confirmer les résultats de l'observation simple, élargissant peu à peu à ce point de vue le domaine de nos connaissances, éclairant d'une lumière nouvelle le grave problème de l'influence de l'alcool sur l'individu et sa descendance.

L'alcool ingéré arrive dans le sang sans modifications et se trouve entrainé par ce liquide dans son parcours à travers l'organisme. Il entre en contact avec toutes les cellules qui constituent les tissus et les organes. Pour ce qui concerne spécialement le testicule, l'étude histologique montre que les cellules séminales sont très sensibles à l'action de l'alcool et subissent très vite des modifications profondes. L'étude chimique montre aussi que l'alcool se fixe dans le testicule avec une abondance plus grande que dans les autres organes. C'est pourquoi nous avons le droit de dire que la substance testiculaire présente une sensibilité particulière vis-à-vis de l'alcool et possède une *affinité élective* pour cette même substance.

Le but de nos recherches a été essentiellement de suivre les phénomènes histologiques qui se déroulent dans le testicule sous l'action de l'alcool. Nous avons voulu, en nous basant sur des recherches expérimentales, observer les pertubations des éléments séminaux et les déviations de leur évolution normale. Il était surtout intéressant d'étudier les phénomènes dégénératifs tout au début de l'action toxique de l'alcool. Il est évident qu'avant de subir les désordres graves que produit sur l'épithélium séminal une intoxication trop prolongée, les éléments sexuels passent par des stades de dégénérescence qui sont en apparence peu prononcés, mais qui peuvent représenter des désordres déjà essentiels. Nous avons voulu suivre pas à pas ces altérations afin d'étudier non seulement le procéssus dégénératif en lui même, mais aussi sa signification et ses rapports étroits avec les stigmates dégénératifs de la descendance alcoolique. Il importe en effet de découvrir la cause des tares alcooliques héréditaires et cette cause nous semble devoir être cherchée dans les perturbations que l'intoxication alcoolique provoque sur l'évolution et la structure des cellules séminales.

Les recherches histologiques, entreprises dans cette direction par les différents auteurs, restent relativement restreintes. C'est la raison pour laquelle nous avons voulu, dans cette étude, apporter quelques preuves histologiques de plus, en nous appuyant sur un certain nombre de recherches chimiques concernant le dosage de l'alcool dans le testicule et les principaux organes.

Il est inutile d'insister sur l'importance d'une telle recherche. Il est universellement reconnu que l'acoolisme est une des principales tares sociales. L'attention des hommes de science ne s'est guère portée que sur les résultats cliniques fournis par l'étude des maladies

causées par l'alcool. Mais nous pensons qu'à la lutte entreprise contre l'alcoolisme par les Etats et par les sociétés philantropiques, a manqué l'appui de recherches biologiques suffisamment explicatives. C'est ce que nous avons cherché à réaliser, pour notre faible part, dans la présente étude. Puissent nos recherches apporter une contribution à la connaissance des causes qui conditionnent les tares héréditaires des enfants d'alcooliques et fournir de nouvelles armes à ceux qui mènent une lutte contre le fléau social.

* * *

Le présent travail comprend trois parties principales.

Dans la *première partie* nous apportons quelques considérations sur la *blastophtorie;* ce terme a été introduit dans la science par le Prof. A. Forel. Il signifie la dégénérescence des éléments reproducteurs, déterminée par certains agents; parmi ces agents l'alcool occupe une place prépondérante. Nous ne nous occupons ici que de la blastophtorie alcoolique. Nous passons en revue les nombreuses données statistiques, cliniques et expérimentales qui ont été publiées à ce sujet.

La *deuxième partie* comprend l'exposé de nos recherches personelles dans le domaine histologique. Nous exposons tout d'abord la méthode expérimentale

que nous avons employée pour déterminer les phénomènes dégénératifs dans le testicule; ensuite nous passons en revue l'involution du processus spermatogénétique depuis les légers troubles du début jusqu'à la disparition complète de tout le contenu du tube séminifère. Dans un second chapitre nous nous occupons de quelques phénomènes cytologiques de dégénérescence cellulaire et suivons les phénomènes involutifs qui se passent pendant le repos cellulaire et pendant le travail cinétique. — Enfin, nous finissons cette partie par l'exposé des processus anormaux qui se manifestent dans le tissu interstitiel, en particulier dans la glande interstitielle.

La *troisième partie* comprend les résultats que nous avons obtenus, avec l'aide de M. le Prof. Nicloux, au cours du microdosage de l'alcool contenu, peu de temps après son ingestion, dans les différents organes et le testicule.

Cette étude nous montrera que l'affinité élective du testicule pour l'alcool est un fait qui est confirmé une fois de plus; cela nous permettra de comprendre la *blastotoxie alcoolique* qui se produit lors dn l'alcoolisme aigu.

Nous essayons en dernier lieu d'intreprêter tous ces résultats histologiques et chimiques non seulement au point de vue de la physiologie cellulaire, mais aussi au point de vue de l'hérédité alcoolique.

* * *

Le plan de ce travail a été ébauché la veille de la guerre. Nous avons eu alors l'honneur d'être admis au laboratoire d'Histologie de la Faculté de médecine de Nancy, où nos premiers pas dans la biologie furent dirigés avec tant d'obligence par notre maître, M. le Professeur P. Bouin. Notre situation militaire nous a forcé de quitter la France et de répondre à l'appel de notre patrie menacée. C'est plus de 5 ans après ce départ que nous avons pu réprendre nos études dans la France agrandie.

Ce nous est un devoir bien agréable d'adresser à M. le Professeur Bouin l'expression de notre sincère gratitude. Il n'a jamais ménagé ni son temps, ni sa peine pour diriger nos recherches. En le priant d'accepter la dédicace de notre travail inaugural, nous lui adressons l'expression de notre reconnaissance; nous le remercions aussi de la chaude amitié qu'il n'a jamais cessée de temoigner envers notre Patrie.

M. le Professeur Nicloux a guidé nos recherches chimiques et nous a aidé de ses conseils. Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance.

Notre gratitude va également à M. le Professeur Masson qui nous a aidé de ses conseils et qui a toujours été pour nous un maître plein de bienveillance.

D'un souvenir ému, nous saluons la mémoire de M. Professeur Rauzier, de la Faculté de médecine de Montpellier, dont nous fûmes l'externe pendant 6 mois. Il nous a donné maintefois la preuve de sa bonté et de sa sympathie.

M. le Dr. Aron, chargé de cours, a bien souvent guidé nos recherches. Nous le remercions de l'aide qu'il nous apportée et de la sympathie qu'il nous a toujours manifestée.

Nous conserverons un souvenir agréable de relations cordiales que nous avons eues avec M. M. Courrier, Benoit et Bataillon de l'Institut d'histologie de la Faculté de Strasbourg. Qu'ils soient assurés de notre amitié.

Nous remercions sincèrement le technicien du laboratoire M. Collinet d'avoir mis à notre disposition son talent d'artiste en nous dessinant les figures inserées dans le présent travail.

Nous n'oblierons non plus les garçons de laboratoire M. M. Maechler et Wagner qui nous ont servi avec une affectueuse obligeance.

PREMIÈRE PARTIE

Considérations sur la blastophtorie alcoolique

(données statistiques, cliniques et expérimentales)

Définition. — En se basant d'une part sur les obsérvations faites chez l'homme par les aliénistes et d'autre part sur les expériences et les recherches histologiques, le Prof. Dr. A. Forel a conclu que l'alcool provoque dans les cellules germinatives des modifications qui detérminent diverses tares de dégénérescence chez les descendants. Il appelle ces modifications pathologogiques produites par l'alcool dans les éléments du germen sous le nom significatif de **Blastophtorie alcoolique** *). Dans sa dernière communication au Congrès antialcoolique de la Haye, il précise la notion de la blastophtorie de la façon suivante:

„Sous le nom de blastophtorie ou dégénérescence des germes reproducteurs, j'ai réuni tous les facteurs qui, sans dépendre de l'hérédité proprement dite, entravent directement le développement des germes reproducteurs ou même les desagrègent complètement de sorte que les produits de telles cellules, qui, sans la

* Blastophtorie, mot grec composé de βλασῖος, le germe, et φθορά, la désagrégation.

présence de cette action délétère eussent été bons par eux mêmes, se révèlent au cours de leur développement atteints de tares provenant des désordres produits dans leurs engrammes héréditaires . . .

„L'empoisonnement de germes reproducteurs par l'alcool représente le prototype de la blastophtorie qui est une des causes principales de dégénérescences de nos races humaines qui se sont adonnés à la consommation journalière des boissons alcooliques. Nous ne faisons là aucune hypothèse; on peut le démontrer par des faits probants".

En effet, cette influence blastophtorique de l'alcool sur la descendance est d'une observation banale. Il y a lieu de distinguer deux formes d'altération alcoolique des germes reproducteurs:

A) La blastophtorie alcoolique aiguë;
B) La blastophtorie alcoolique chronique.

A) La blastophtorie alcoolique aiguë (blastotoxie).

Dès la plus haute antiquité, tous les ésprits observateurs ont remarqué l'influence fâcheuse que présentait l'ivresse au moment de la conception pour la descendance.

Le sage *Lycurgue* avait édicté une loi qui defendait l'usage du vin le jour du mariage, denonçant par cette résolution les fâcheux effets de l'ivresse pour les enfants qui étaient conçus dans cet état.

Avant lui *Hippocrate* insiste sur la même action néfaste de l'alcool.

Plutarque donnait de son côté ce sage conseil: ceux qui veulent s'approcher d'une femme pour en-

gendrer doivent le faire à jeun avant que d'avoir bu du vin *), ou, pour le moins, après en avoir pris bien sobrement, car „Ebrii gignunt ebrios".

Diogène connaissaît, lui aussi, ce que valent les enfants conçus dans l'ivresse de leurs procréateurs; son apostrophe célèbre à un de ses jeunes concitoyens débauchés le prouvre éloquemment: „Jeune fils, mon ami, ton père t'a engendré étant ivre".

La loi de Carthage défendait aussi toute autre boisson que l'eau pendant les jours consacrés aux devoirs conjugaux.

En dehors de ces vieilles observations, nous disposons actuellement de quelques données qui sont en faveur de la blastophtorie aiguë. Ces données sont:

a) Des données cliniques;
b) Des données statistiques;
c) et quelques données expérimentales.

a) *Données cliniques.*

Les observations cliniques d'un bon nombre d'auteurs tentent à confirmer cette vielle constation que même l'intoxication aiguë des cellules germinatives au moment de la conception détérmine des tares héréditaires alcooliques sur la descendance. Esquirol, Seguin, Morel, Lucas, Démaux, mais surtout Lippich ont montré que la descendance des hommes qui ont provoqué la conception en état d'ivresse, était anormale et présentait toute sorte de troubles morbides. Les constations de Lippich sont des plus éloquentes. Cet auteur a observé 97 cas au cours desquels la conception s'est produite pendant l'ivresse des parents.

*) On ne connaissait à cette époque que les boissons fermentées.

De ces 97 cas, 14 enfants étaient seulement plus ou moins normaux et les 83 autres présentaient de la scrofulose, du rachitisme, de l'hydrocephalie etc. Flemming, Burdach, Seguin, Bourneville apportent des observations démontrant que l'ivresse du père au moment de la conception est probablement la cause de l'épilepsie de l'enfant.

b) *Données statistiques.*

Ce sont surtout le recherches statistiques intéressantes de Bezzola qui prouvent que la vieille croyance à la mauvaise qualité des enfants conçus pendant l'ivresse n'est pas sans fondement. S'appuyant sur le recensement suisse de 1900, dans lequel figurent 9000 idiots, cet auteur a prouvé qu'il existe deux maxima annuels pour la conception de ces enfants anormaux (calculée 9 mois avant le jour de la naissance): les époques du carnaval et de la vendange.

Schweigerhofer a vu de même que sur 27000 naissances, le plus grand nombre de mortnés s'observait à la suite des époques où l'on buvait le plus.

Enfin, Roubinowitch cite l'existence des „enfants du dimanche“ comme on appelle en Belgique les enfants conçus dans la plupart des cas, les jours de fête où l'on boit le plus. Ces enfants ont une existence foetale des plus troublées.

c) *Données expérimentales.*

Les donées expérimentales ne sont pas assez nombreuses pour qu'on puisse à ce point de vue affirmer la possibilité d'une détérmination expérimentale de la blastophtorie alcoolique aiguë.

Ovize a observé que des 160 oeufs de poule, qui ont été soumis à l'action des vapeurs de l'alcool, 78 poulets se sont développés, parmi lesquels on remarquait 25 monstres; 40 poussins moururent en 3 ou 4 jours. Charles Féré a étudié egalement l'action des vapeurs d'alcool sur le développement des oeufs de poule en incubation. Il a obtenu beaucoup de mort-nés, ainsi que de monstruosités. Ziegler a montré qu'une solution alcoolique à 1 p. 100 dans l'eau de mer ralentit le développement des embryons d'Oursins. La solution à 2 p. 100 crée des monstruosités et des troubles très profonds; la solution à 4 p. 100 arrête tout développement.

Il faut avouer que ces expériences ne sont pas assez démonstratives pour qu'on puisse affirmer d'une façon positive l'existence d'une blastophtorie alcoolique aiguë. Des recherches ultérieures plus précises pourront seulement la démontrer d'une manière certaine. Alors on sera obligé d'admettre que, lorsqu'une cellule germinative, momentanément impregnée d'alcool, reussit à se conjuguer dans cet état, elle n'est plus capable de revenir d'une façon suffisante à son état primitif, faute de pouvoir être assez complètement débarassée d'alcool à l'aide de la nutrition et de la circulation.

Tous ces faits, surtout les faits cliniques et statistiques, plaident en faveur d'une blastophtorie alcoolique aiguë. L'alcool serait donc capable de produire des perturbations passagères dans la chromatine des cellules germinatives; ces perturbations passagères auraient pour conséquence des tares héréditaires chez les descendants, si la conception s'est produite au moment de l'imprégnation alcoolique des éléments réproducteurs. Il est vraisemblable, sinon certain, que les cellules germinatives mûres peuvent être débarassées

de la substance toxique par son élimination progessive, si l'intoxication de l'organisme cesse. Suivant que la fécondation est effectuée par un spermatozoïde altéré ou non altéré par le toxique on aurait des produits tarés ou normaux. Le fait que la cellule germinative peut être modifiée dans sa substance et dans son équilibre fonctionnel d'une façon passagère doit être souligné. C'est pour cette raison que le terme blastophtorie nous paraît trop fort. Dans ces cas il y a plutôt intoxication que destruction du germe. Le terme *blastotoxie* désigne d'une manière plus exacte l'ètat produit par une intoxication momentanée. Les résultats qu'on obtient par le dosage de l'alcool contenu dans le testicule après une seule ingestion d'une certaine quantité de cette substance toxique, montrent, en effet, que le tissu testiculaire en fixe toujours, alors que l'éxamen histologique ne révèle aucune modification structurale visible: il y a ici, par conséquent, *blastotoxie* et non *blastophtorie.* Il va sans dire que la simple présence d'un toxique dans la substance chromatique est capable de déterminer une action délètère sur les déterminantes héréditaires, mais cette action ne leur fait subir aucune altération profonde et définitive. En tout cas, s'il existe des modifications structurales du germe, passagèrement intoxiqué par l'alcool, elles sont tellement fines que nous nous trouvons dans l'impossibilité de les découvrir à l'aide des moyens de recherche actuels.

B) **Blastophtorie alcoolique chronique.**

Quant à la blastophtorie alcoolique proprement dite c. à d. la détérioration organique des cellules

germinatives par une intoxication prolongée, nous en avons des preuves beaucoup plus nombreuses. Elles sont de plusieurs ordres:

a) Données expérimentales;
b) Données statistiques;
c) Données cliniques;
d) Données histologiques.

Nous ne passerons en revue, dans cette partie de notre travail, que les trois premiers ordres de données.

a) *Données expérimentales.*

Combemale a été certainement le premier experimentateur (1888) qui a demontré que l'intoxication alcoolique prolongée chez les parents produit des tares héréditaires sur la descendance. Il a fait féconder une chienne bien portante par un chien alcoolisé pendant 8 mois. Celle-ci a mis bas 12 petits, sur lesquels 2 sont mort-nés, 3 ont succombé aux suites d'une inflammation pulmonaire, les autres sont morts à la suite d'accès tétaniformes, de catarrhe intestinal et de tuberculose. Dans une autre expérience les deux générateurs sont normaux, mais la chienne grosse a été soumise, pendant les derniers jours de la grossesse, à une intoxication expérimentale. Elle a mis au monde 6 jeunes, dont 3 mort-nés, 2 sont assez bien développés, mais peu intelligents; le dernier, une femelle, s'est developpé lentement; il est resté paresseux et idiot. Il a été fécondé plus tard par un chien normal, non alcoolisé. Des trois jeunes qu'elle a mis au monde, l'un a présenté des multiples défauts de croissance; le second mourut le 14e jours (trou de Botal non fermé); le troisième a présenté une atrophie musculaire prononcée de tout le train postérieur et mourut quelques heures après la naissance.

Hodge a fait des observations semblables. Il a pu voir que la descendance des chiens alcoolisés présente des troubles épileptiformes, des troubles de croissance, et surtout la mort fréquente et précoce après la naissance.

Faure a vu aussi que les descendants des chiens alcoolisés (pendant 4 ans) présentaient peu de resistance et mourraient facilement ou étaient atteints d'infantilisme.

Laitinen a observé, dans ses expériences, que les jeunes cobayes, dont les mères ont été alcoolisées pendant la grossesse, présentaient des troubles morbides très prononcés. Quelques uns sont mort-nés; les autres, dont la mère avait pris moins d'alcool, sont nés vivants, mais montrent peu de résistance vis-à-vis des toxines microbiennes. Il a pu formuler en 1909, en se basant sur plus de 600 experiences, que la dose quotidienne de 0,1 cc. d'alcool par kilo est suffisante pour: diminuer la résistance de l'animal envers les toxines bactériennes; affaiblir la capacité hémolytique du sang; diminuer la force vitale et la croissance des descendants.

Anthony a rapporté une obsérvation qui a vraiment la valeur d'un fait experimental. Une femme bien portante, mariée à un *buveur*, met au monde 5 enfants chétifs, dont 4 meurent dans les dix premiers jours après leur naissance et le cinquième à l'âge de 2 ans. Le mari meurt et elle se remarie alors avec un homme bien portant. Elle a avec lui deux enfants absolument normaux et qui se développent bien.

Stockard et Miss Craig ont réalisé recemment (1912) des expériences qui méritent d'être tout particulièrement mentionnées. Ces auteurs ont usé de la méthode suivante pour provoquer l'alcoolisme chronique:

les animaux, mâles et femelles, sont traités pendant une heure, six fois par semaines, par des inhalations de vapeurs d'alcool. Le traitement est prolongé jusqu'à vingt mois. Jamais on n'a cherché à déterminer chez les animaux une intoxication complète. Pour bien prouver que leur traitement n'est nullement préjudiciable à la santé des animaux, les auteurs ont sacrifié plusieurs specimens après 15 jours d'inhalations. Chez tous, les organes internes sont intacts, les glandes génitales examinées au microscope, se montrent pleines de spermatozoïdes ou d'ovules normaux. D'ailleurs les animaux mangent bien, engraissent, se portent à merveille. Dès le début des inhalations les cobayes sont répartis en quatre lots. Le premier comprend 24 couples, dans lesquels les mâles seuls sont alcooliques et les femelles normales. Le second est formé de 4 couples, dont les femelles sont alcooliques et les mâles normaux. Dans le troisième lot, on réunit quatorze couples d'individus tous alcooliques. Enfin un lot temoin est composé de neuf couples de cobayes normaux.

Les animaux sont placés dans les conditions les meilleures pour assurer la liberté du coït et une grossesse normale.

Dans le premier lot de 24 couples 14 ne parviennent pas à donner des produits, cinq donnent des morts-nés; les cinq derniers couples donnent des petits vivants, au nombre de douze. Parmi ceux-ci deux meurent immédiatement après la mise-bas, cinq succombent au bout d'une à six semaines; tous les rejetons sont petits, faibles et se développent mal. Les cinq survivants sont des animaux de taille inférieure à la moyenne quoique nés des parents fort bien constitués. Ils sont d'un naturel craintif et très excitables.

Dans le second lot, des quatres couples à femelles alcooliques deux n'arrivent à donner en tout que deux petits vivants et viables, venus à terme.

Dans le troisième lot, des quatorze couples alcooliques, dix ne peuvent procréer, trois produisent de mort-nés, le dernier couple donne un rejeton *unique*, offrant dès la mise-bas tous les signes d'une faiblesse organique extrême.

Dans le lot temoins tous les couples donnent des produits normaux, parfaitement vivaces.

Les expériences de Stockard et Craig que nous venons de citer nous permettent de voir que l'alcool même à doses moderées et non toxiques, mais regulièrement répétées exerce bien une véritable influence élective sur les fonctions sexuelles ainsi que sur le développement des embryons. L'organisme animal adulte ne parait pas sensiblement affecté par un régime alcoolique tel que celui que les auteurs ont imposé à leurs cobayes. Malgré cette résistance organique, on voit que la fonction normale des cellules germinatives est serieusement atteinte.

b) *Données statistiques et cliniques.*

Les statistiques qui à côté de ces données expérimentales prouvent les conséquences néfastes de la blastopthorie alcoolique des parents sur leur descendance sont tellement abondantes qu'il nous faudrait des nombreuses pages pour les énnumerer toutes. Qu'il nous suffise d'en citer quelques unes.

Erasmus Darwin, grand père de Charles Darwin, dit dans sa Zoonomie que la descendance des alcooliques finit par s'eteindre à la 4^{e} génération.

Demme démontre que sur 57 enfants d'alcooliques 38 sont dégénérés et 12 morts en bas âge, tandisque

sur 62 enfants issus de parents sobres, il n'a trouvé que 6 dégénérés et 5 morts en bas âge.

Von Bunge, à la suite de recherches prolongées durant de longues années, arrive à la conviction que l'impossibilité de l'allaitement chez les femmes est une forme de dégénérescence de notre race, qui va de pair avec d'autres signes de dégénérescence. Il a soumis à l'épreuve de la statistique la justesse de ces idées préconçues. Il a envoyé des questionnaires à un grand nombre de médecin de tous les pays d'Europe. Au cours de 12 années, il est arrivé à recueillir les réponses à un peu plus de 2500 questionnaires, remplis d'une façon suffisamment exacte pour pouvoir être utilisés pour sa statistique. Le premier fait qui ressort nettement de son enquête est l'hérédité de l'incapacité d'allaitement. Lorsqu'une femme ne peut allaiter suffisamment, son enfant, la fille ne possède également pas la faculté d'allaiter et cela près que sans exception. On trouve, par contre, des cas dans lesquels une femme possède la capacité normale d'allaiter et où la fille l'a perdue. Ces cas sont d'interêt d'autant plus grand qu'on peut en découvir la cause. L'auteur la cherche chez le père et il la trouve immediatement expliquée par *l'empoisonnement alcoolique chronique*. Dans plus de 70% de ces cas, le père est un buveur immodéré et même, dans 40% des cas, un ivrogne avéré. Dans le tableau ci dessous, von Bunge résume les faits qui découlent de sa statistique. Il divise ses cas en 4 groupes, en se basant sur la consommation en alcool du père. Au I^er^ groupe appartiennent tous les pères qui ne prennent pas habituellement chaque jours des boissons alcooliques ou même qui sont tout à fait abstinents; le II^e^ renferme ceux qui boivent journellement, mais modérément (c. à d. moins de 2 litres

de bière, 1 litre de vin); le III^e^ comprend ceux qui consomment journellement 1 litre de vin ou 2 litres de bière; le IV^e^ concerne les buveurs proprement dits.

Consommation en alcool du père dans les familles où:

Pères	La mère et la fille sont capables d'allaiter	La mère capable d'allaiter, la fille incapable
I Ne buvant pas habituellement	56,7 %	10,7 %
II Habituellement modérés	34,7 %	16,3 %
III Habituellement buveurs .	6,8 %	33,1 %
IV Ivrognes	1,8 %	39,9 %

Il en ressort à l'évidence que l'empoisonnement alcoolique chronique du père est dans ce cas la cause principale de l'incapacité d'allaiter de la fille.

Aux signes de dégénérescence qui marchent de pair avec l'incapacité d'allaiter l'auteur ajoute la *carie dentaire.* Il a trouvé que parmi 987 femmes, incapables d'allaiter, 7 seulement, donc moins de 1 %, ont une denture irréprochable.

Pour montrer l'action de l'alcoolisme en tant que facteur favorisant la tuberculose et les maladies nerveuses chez les enfants des alcooliques, v. Bunge dans ce tableau suivant a laissé de côté les familles dans lesquels les deux parents ou seulement l'un d'eux étaient atteints de maladies héréditaires ou chroniques.

Père	Nombre des cas	Tuberculose chez les enfants	Maladies nerveuses et folie chez les enfants
I Ne buvant pas habituellement . . .	329	6,4 %	4,3 %
II Habituellement modéré	330	9,4 %	7,6 %
III Habituellement immodéré	117	17,1 %	11,1 %
IV Ivrogne	99	24,2 %	22,2 %

On voit donc l'action exclusive de l'alcool sur les affections héréditaires et on constate que cette action nuisible de l'alcool sur la descendance se fait sentir nettement chez les buveurs modérés. Même quand le père, malgré son ivrognerie notoire, reste apparamment en bonne santé l'auteur a trouvé chez les enfants des maladies nerveuses ou la folie dans le 22 % des cas observés.

Lehmann (de Bonn) cite un exemple frappant. Il s'agit de la famille d'Ada Jurke, alcoolique, vagabonde, née en 1740 et éteinte en 1808. L'auteur a pu suivre cette famille pendant un siècle. La postérité se compose des descendants suivants: 142 mendiants, 64 pensionnaires des dépôts de mendicité, 81 filles prostituées, 76 criminels dont 7 assassins.

Perrin cite le cas d'une famille d'alcooliques, composés de 9 fils, tous morts d'une façon brusque, au milieu d'un syndrôme assez particulier, caractérisé par une sorte de coma avec attaques épileptifermes et mort rapide en moins d'une heure.

Legrain insiste aussi sur des faits identiques qu'il a pu observer chez les enfants des alcooliques.

Ce sont des enfants débiles, chétifs, qui succombent très rapidement aux maladies de la première enfance; 50 p. 100 de ces enfants meurent avant trois ans, et s'il vivent, ils sont guettés par l'athrepsie, la tuberculose, la méningite. Plus tard, surviennent d'autres accidents, des accidents nerveux, la neurasthénie, l'hystérie, l'épilepsie, la chorée. Certains enfants alcooliques sont voués encore à d'autres tares nerveuses; il peuvent être atteints d'idiotie, d'imbécilité, de débilité mentale; ils peuvent aussi presenter de l'hydrocéphalie, de la microcephalie, de la sclérose cérébrale infantile. Ils présentent quelquefois le même vice, que les ascendants, la *dipsomanie*, qui donne à ces enfants d'alcoolique un besoin irresstible de boire.

Tous ces faits expérimentaux, statistiques et cliniques anciens et récents, nous révèlent indubitablement l'existence de la blastophtorie alcoolique. Mais c'est l'étude histologique qui va nous permettre de saisir sur le fait les troubles blastophtoriques qui se passent dans le testicule sous l'influence de l'intoxication alcoolique. Cette étude histologique avec nos recherches personnelles, fera l'objet de la deuxième partie de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE

Etude histologique

I Historique

L'étude histologique, en particulier l'étude cytologique des lésions que présentent au cours de l'intoxication alcoolique les éléments séminaux est restée très restreinte.

Hoppe et Rösch sont les premiers auteurs qui se sont occupés, au point de vue anatomo-pathologique, des modifications produites par l'alcool sur la glande génitale mâle de l'homme (1837). Ils ont décrit l'aspect macroscopique de l'atrophie testiculaire alcoolique.

Lancereaux a précisé ensuite que cette atrophie portait surtout sur le parenchyme séminal qui peut complètement disparaître *(azoospermie)*.

Simmonds a fait 1000 autopsies sur les hommes et a trouvé 125 fois de l'azoospermie. Dans 7% de ces cas l'azoospermie a été produite par la carcinose, dans 14% des cas par les affections chroniques des reins, dans 18% des cas par la tuberculose, et, enfin, dans 60% des cas par l'alcoolisme chronique (1898).

Les recherches histologiques de M. M. Bouin et Garnier (1900) ont montré les altérations du tube séminifère au cours de l'alcoolisme expérimeutal chez

le Rat blanc. Les auteurs ont réalisé les premiers une intoxication expérimentale de deux Rats blancs par ingestion quotidienne de quantités progressives d'alcool absolu dilué. Ils ont sacrifié leurs sujets, l'un 8 ½ mois, l'autre 11 mois après le début de l'intoxication. Les modifications macroscopiques chez l'un de ces Rats intoxiqués consistaient en une consistance plus ferme que normalement avec diminution du volume de l'organe. Le second Rat ne présentait pas d'altérations sensibles dans l'aspect extérieur de ses testicules. Les modifications microscopiques que M. M. Bouin et Garnier ont observées montrent que l'épithélium séminal est principalement touché et qu'il disparaît completement dans certains tubes; il peut être, dans d'autres tubes, plus ou moins bien conservé. La lumière des canalicules est souvent occupée par des débris cellulaires variés, par l'épithélium séminal desquamé, par des *kystes spermatiques*, formations qui résultent d'une coalescence des différents éléments d'un faisceau isogénique de cellules sexuelles aboutissant à la constitution d'une masse plasmatique polynuclée, à protoplasma indivis. Beaucoup de cellules de la lignée spermatique disparaissent en montrant les signes classiques de la dégénérescence cellulaire. Les éléments disparaissent en sens inverse de l'ordre de leur genèse. Les tubes sont entourés d'une gaine de cellules interstitielles qui, par place, semblent avoir résorbé la paroi canaliculaire faisant irruption dans la lumière du tube. Ils arrivent à la conclusion que l'épithélium séminal est très vulnérable sous l'influence de l'intoxication prolongée par l'alcool éthylique et que ce sont les cellules les plus différenciées de la lignée séminale qui s'y montrent le plus sensibles.

Ed. Bertholet publia en 1909 les premiers résultats de ses recherches sur l'action blastophtorique

de l'alcoolisme chronique chez les hommes. Il les completa en 1911 et 1913. Cet auteur a basé ses recherches sur l'examen anatomo-pathologique de 163 alcooliques et 100 non-alcooliques. Il a trouvé, en etudiant l'action de l'alcoolisme chronique sur les différents organes de l'homme, que le testicule est l'organe le plus fréquemment et le plus fortement atteint (86% des cas étudiés). Au point de vue microscopique, Bertholet a observé différents stade de dégénérescence du testicule. Dans un premier stade la membrane propre, un peu épaissie, contient quelques noyaut allongés. Les diverses couches de l'épithélium sont encore differenciables, mais les spermatozoïdes sont moins nombreux que normalement. Le tissu conjonctif est visiblement augmenté et les cellules interstitielles un peu plus abondantes. Dans un stade plus avancé, la membrane canaliculaire est devenue très épaisse, la dégénérescence des éléments séminaux est prononcée, les spermatozoïdes sont rares ou ont totalement disparu. Le tissu conjonctif est très augmenté, épaissi, fortement infiltré de cellules rondes et d'amas de cellules interstitielles. Le dernier stade de dégénérescence est celui de l'atrophie complète avec azoospermie. Les constations anatomopathologiques de Bertholet démontrent l'éxistence indubitable de la blastophtorie alcoolique, mais elles sont incomplètes quant à l'étude histologique des altérations qui atteignent les différénts éléments de la lignée spermatique.

Weichselbaum (1910) a confirmé les résultats de Bertholet. Il a examiné 57 cas d'alcoolisme chronique chez les hommes. D'une façon générale, les altérations du testicule que cet auteur a constatées ont été d'ordre *atrophique*. Ses constations microscopiques sont semblables à celles de Bertholet: ralentissement

ou l'arrêt de la spermatogénèse, absence de spermatozoïdes, rétrécissement du calibre des tubes séminipares, épaississement de leur paroi propre, infiltration des espaces péricanaliculaires par des cellules rondes avec hyperplasie des cellules interstitielles.

Kyrle et Schopper ont réussi, en 1914, à reproduire expérimentalement les altérations testiculaires que les auteurs précédents ont constatées chez les hommes alcooliques. L'intoxication a été réalisée au moyen d'une solution d'alcool absolu à 50 % dans l'eau ou le sérum physiologique. 30 lapins ont été soumis à cette intoxication expérimentale soit au moyen d'une sonde oesophagienne, soit par l'injection d'alcool dans les veines ou sous la peau. Ils ont pu observer la dégénérescence très rapide du testicule (10—20 jours après le début de l'expérience), qui était caractérisée par les phénomènes déjà constatés par les auteurs précités. Ces deux auteurs ont en outre procédé, dans les cas avancés de dégénérescence testiculaire, à l'examen des spermatozoïdes isolés par frottis de l'épididyme ou des vésicules séminales. Ils ont constaté la présence de certains spermatozoïdes dont la tête se colorait d'une façon intense et présentait des vacuoles ou un épaississement prononcé de la pièce intermédiaire. Les auteurs insistent sur le fait que la dégénérescence de moyen degré des tubes séminifères peut être observée meme chez les spécimens qui se portent bien et augmentent de poids.

Mentionnons enfin les expérieuces de Ivanow qui a recherché l'influence directe de l'alcool sur la vitalité des spermatozoïdes, ainsi que sur leur faculté de fécondation. Il a conclu que le spermatozoïde est assez résistant à l'action directe de l'alcool et qu'il reste capable de féconder l'oeuf même 20 minutes après l'addition dans le sperme d'une solution d'alcool 5%

Il a montré, que si l'on féconde une femelle avec le sperme intoxiqué par l'addition d'une solution alcoolique à 10%, on n'observe aucun obstacle à la conception, ni à la marche normale de la grossesse, ni à la naissance d'une descendance normale. Il a conclu que l'action directe de l'alcool sur les cellules scxuelles est différente de celle qu'on observe lorsque l'acool est introduit par la voie buccale.

II Technique de l'expérimentation

Dans la technique de l'expérimentation une idée nous a constamment guidé: se rapprocher le plus des conditions auxquelles est soumis un homme alcoolique. Nous nous sommes vite aperçu qne le Rat blanc se prête particulièrement bien à l'intoxiction expérimentale tendant à realiser les conditions d'une alcoolisation par ingestion des doses progressives d'alcool; nous l'avons fait ingerer en le mélangeant aux aliments habituels. Les Rats blancs en effet s'adaptent facilement à un régime alcoolique; ils en deviennent même très avides, ce qui représente un avantage appréciable. Ce sont d'après nous des animaux de choix pour l'intoxication alcoolique expérimentale.

Notre technique consiste essentiellement en la préparation d'une pâte composée de viande finement hâchée et de pain bien rassis et réduit en miettes. On mélange intimement ces deux aliments et on obtient une pâte assez homogène. Cette pâte est arrosée avec une solution d'alcool absolu qui l'imbibe rapidement,

grâce surtout au pain. Ce mélange est laissé quelques minutes au repos afin que l'imbibition se fasse d'une manière complète. Il est ensuite offert aux animaux en expéimentation. Non seulement ils ne le refusent pas, mais ils le mangent avec un véritable plaisir et en deviennent effectivement très avides. On arrive ainsi sans aucune difficulté à les habituer à un régime de plus en plus riche en alcool. Ce procédé d'alcoolisation est tout à fait comparable à celui qui provoque l'intoxication alcoolique chez l'homme. En effet:

a) Dans les deux cas, l'alcool est introduit dans l'organisme par *ingestion;* il est absorbé par la muqueuse intestinale et passe dans le sang en nature. Ce passage se fait certainement d'une façon progressive, sans secousses, au fur et à mesure que les aliments apportent avec eux de nouvelles quantités d'alcool.

b) L'alcool est introduit dans l'organisme avec les aliments au moment des repas. On ne peut dire que les Rats boivent de l'alcool, mais ils le prennent en ingérant leur nouriture habituelle: *ils le mangent*, pour nous exprimer plus exactement.

De nombreux auteurs ont préconisé d'autres voies d'introduction. Les uns introduisent l'alcool dans l'organisme de leurs animaux d'expérimentation par la voie intraveineuse ou souscutanée. Les autres, parmi lesquels il faut particulièrement citer les auteurs américains (Stockard) soumettent les animaux aux inhalations de vapeurs d'alcool.

Que l'alcool passe dans le courant sanguin soit d'emblée (voie intra-veineuse) soit secondairement (voie respiratoire), le trajet qu'il suit diffère sensiblement du trajet qu'il effectue quand il est absorbé par la muqueuse digestive et qu'il est forcé, avant d'arriver daus la cirulation générale, de passer par la circulation

gastro-entéro-hépatique. Il importe pourtant de le faire passer par cette dernière voie pour bien s'assurer du rôle que le foie peut jouer vis-à-vis de l'alcool.

Il est vrai que dans le procédé que nous employons une certaine quantité d'alcool s'évapore et se perd au cours de la préparation de la pâte. Mais cette perte est insignifiante comme nous allons le voir tout à l'heure, et ne présente pas d'obstacle sérieux à une intoxication progressive et régulière. La méthode intraveineuse permet l'introduction dans l'organisme d'une dose précise d'alcool et assure son absorption rapide et totale. Mais cette précision dans la quantité d'alcool administrée nous éloigne encore des conditions habituelles, car chez les alcooliques l'alcool n'est nullement pris en quantités rigoureusement exactes et regulières. D'un autre côté on ne conçoit pas très bien qu'il puisse y avoir avantage à ce que l'alcool soit absorbé instantanément. Dans ces conditions l'action de l'alcool est certainement trop brutale et ne présente pas une ressemblance suffisante avec ce qui se passe quand le toxique arrive progressivement du tube digestif par la circulation gastro-entéro-hépatique, au fur et à mesure de l'ingestion. Cette méthode de l'injection intraveineuse est en outre de beaucoup plus compliquée, puisqu'elle exige une petite intervention chirurgicale qui expose l'animal à une foule de complications.

La méthode d'inhaltion des vapeurs d'alcool, préconisée par Challand, Magnan, Mertens, Berthollet, Stockard etc. s'éloigne aussi des conditions habituelles d'intoxication. Sans doute la muqueuse respiratoire se prête admirablement bien aux échanges gazeux. Les vapeurs alcooliques penètrent dans le poumon avec les gaz de la réspiration et la muqueuse pulmonaire le déverse avec ces gaz dans le torrent

circulatoire qui le met en contact avec tous les éléments anatomiques de l'organisme. Le fait à retenir c'est que l'action des vapeurs d'alcool sur l'être vivant doit être réglée, d'après la loi de P. Bert, par sa tension partielle. En effet, la quantité d'alcool qui peut pénétrer de l'extérieur dans les alvéoles pulmonaires ne dépend pas certainement de la *quantité absolue* de vapeur alcoolique offerte au poumon, mais de la tension de cette vapeur dans le mélange gazeux total qui arrive au poumon. La valeur de la tension partielle doit donc varier avec le degré de dilution de l'alcool dans l'air inspiré. On reproche à la méthode d'ingestion d'être une méthode qui expose facilement à l'absorption des quantités d'alcool trop petites ou trop grandes. Il semble pourtant que la méthode d'inhalation est bien plus infidèle pour le dosage de la quantité de vapeurs d'alcool, contenu dans l'air inspiré; elle représente en outre une méthode plus compliquée qui exige un dispositif plus encombrant, et qui ne peut être assimilée à l'intoxication volontaire de l'homme. Bertholet préfère se servir de ce procédé parce qu'il croit „qu'il permet une introduction lente et sûre de l'alcool éthylique". En effet, s'il est nécessaire de faire absorber l'alcool d'une manière lente, il nous paraît que le procédé d'intoxication par ingestion, est moins brutal et plus progressif, car les animaux en expérience prennent l'alcool avec leurs aliments, à leur gré et sans contrainte. On prétend en outre que l'alcoolisation pulmonaire a l'avantage de faire absorber l'alcool en nature, sans avoir à subir l'action des sucs digestifs. Nous verons ultérieurement (dans la troisième partie de notre travail) que l'alcool éthylique, pris par la voie digestive, ne subit en général aucune modification dans sa structure chimique; la plus grande

partie de l'alcool ingéré passe tel quel à travers la muqueuse digestive: on peut, en effet, le retrouver dans le sang et les différents organes à l'aide du procédé de microdosage de M. Nicloux.

Il est évident qu'une partie de l'alcool, mélangé avec la pâte de viande et de pain, s'évapore au bout d'un certain temps. Par conséquent il est impossible, après un séjour de la pâte à l'air libre, de savoir la dose exacte de la quantité d'alcool ingérée. Ce fait n'a pas une grande importance pour l'étude que nous nous proposons de faire. Il importe surtout de savoir si l'animal absorbe regulièrement une certaine quantité d'alcool et s'il s'expose, par conséquent, à une intoxication progressive et certaine.

Dans ce but nous avons pu doser la teneur en alcool de la pâte offerte aux animaux en expérience. Le dosage, suivant la méthode de M. Nicloux, a été effectué aux différents moments de la journée, dans une pâte qui a même été exposée par un simple hasard pendant plusieurs heures aux rayons solaires. Nous avons fait 3 dosages: le premier immédiatement après la préparation de la pâte, à 10^h30, le second à 18^h30, le troisième le lendemain à 11^h15. Voici les résultats:

Date	Heure du dosage	Poids de la pâte	Volume de distillat	Bichromate de K employé	Alcool trouvé	Alcool pour 100
	h	gr	cc	cc		%
24/III	10,30	1,445	46	1,3	0,0598	4,13
24/III	18,30	2,25	46	1,25	0,0575	2,86
25/III	11,15	1,46	22	1,0	0,022	1,50

Nous avons pu constater, par le dosage fait immédiatement après la préparation de la pâte, que la quantité d'alcool retrouvée correspondait à peu près exactement à la quantité d'alcool employée. La pâte a été ensuite abandonnée à l'air libre et en un endroit où les rayons solaires l'ont atteinte ultièrieurement. Le dosage nous a montré 8 heures après (à 18^h30) que la pâte contenait, malgré cette exposition aux rayons solaires pendant plus de 5 heures, une quantité d'alcool encore sensiblement grande (2,66 gr d'alcool pour 100 gr. de pâte). Enfin, le troisième dosage, fait plus de 24 heures après le premier, nous montre que la teneur en alcool de la pâte était encore de 1,50 gr. Il en résulte que l'évaporation de l'alcool est relativement lente. Un fait est à signaler dans nos expériences: c'est que les animaux mangent, dans la plupart des cas, toute leur pâte en moins de huit heures c. à d. à un moment où la teneur en alcool est encore sensiblement élevée. Il existe des différences individuelles dans l'appétit des animaux. Les uns absorbent rapidement, en moins d'une heure, toute la nourriture mise à leur disposition. Ils absorbent ainsi une quantité d'alcool plus grande que ceux qui mettent plusieurs heures à finir leur repas. Les résultats que nous avons obtenus au point de vue de lesions histologiques nous montrent nettement que l'intoxiction par ingestion est apte à produire des états pathologiques quelquefois très marqués. Les dosages de l'alcool dans les différents organes nous montreront encore plus manifestement que l'alcool a été bien absorbé par nos animaux puisqu'on le retrouve dans les différents tissus.

En résumé, d'une façon générale, le procédé d'intoxication expérimentale par ingestion présente des avantages suivants:

a) L'introduction de l'alcool ne nécessite aucun dispositif artificiel, plus ou moins compliqué;

b) L'animal n'est nullement maltraité, car il prend l'alcool avec ses aliments habituels et s'habitue rapidement à ce régime toxique;

c) Ce procédé se rapproche autant que possible des conditions habituelles de l'intoxication alcoolique dans l'éspèce humaine.

Nous nous sommes aussi attaché à administrer l'alcool par doses progressives. Nous avons commencé par administrer à nos animaux 0.50 cc. d'alcool absolu dilué dans 3 cc. d'eau distillée. Cette quantité pour le début ne nous paraissait pas trop toxique, puisque, proportionnellement au poids moyen de l'animal, elle se rapproche sensiblement de la dose avec laquelle un homme commence à s'intoxiquer. Le poids moyen d'un Rat adulte bien developpé est environs 200 gr. Si un homme de 80 kg. absorbe journellement 2 litres de vin naturel à 10%, il en résulte qu'il absorbe proportionnellement la même quantité d'alcool absolu que notre Rat au début de nos expériences. Cette dose a été d'ordinaire maintenue pendant plusieurs jours. Elle a été ensuite portée à 1 cc., dilué dans les mêmes proportions que précédemment.

Puis la dose a été peu à peu augmentée jusqu'à atteindre le chiffre de 3 cc. d'alcool absolu, chiffre qui a été maintenu dans les cas extrêmes pendant plusieurs mois. Dans ces conditions l'ivresse complète ne s'est produite qu'exceptionnellement. Il est hors de doute que nos animaux étaient soumis aux mêmes lois d'accoutumance auxquelles sont soumis dans l'éspèce humaine les sujets qui s'intoxiquent graduellement et qui arrivent à la longue à supporter des quantités considérables de toxique, quantités qui, prises d'emblée,

produiraient des effets immédiatement très graves. Cette adaptation, ce mithrydatisme alcoolique expérimental est à signaler pour montrer qu'on peut accoutumer les animaux à subir sans dommage apparent l'action des quantités énormes d'alcool. Ce phenomène est aussi à retenir pout confirmer la loi de relativité de l'accoutumance, les effets toxiques de ces doses ne s'en font pas moins sentir et elles n'en créent pas moins des lésions histologiques importantes. Toutefois, comme nous le verrons plus tard, la possibilité d'une veritable accoutumance a été plusieurs fois constatée, puisque l'examen histologique n'a révélé aucune lésion appréciable du testicule plus de deux mois après l'établissement d'une dose journalière de 3 cc. d'alcool absolu dilué. Cette dose a été atteinte, il est vrai, d'une façon graduelle.

Les différences individuelles jouent un rôle important dans les réactions contre les phénomènes d'intoxication. Certains sujets restent absolument calmes: on ne trouve rien dans leur allure qui puisse prouver une intoxication alcoolique. D'autres, au contraire, sont légèrement assoupis. D'autres encore présentent une excitation manifestement exagerée, un véritable éréthisme alcoolique, surtout en présence des femelles. Le phénomène général d'idiosyncrasie *) est donc tout à fait applicable aux Rats intoxiqués expérimentalement par l'alcool, car, à ce point de vue, ils ressemblent aux hommes qui s'intoxiquent à la suite de l'ingestion de fortes doses d'alcool.

Un autre point est à souligner dans nos expériences c'est l'administration de l'alcool éthylique absolu dilué

*) Nous employons le mot *idiosyncrasie* non seulement par désigner uniquement une sensibilité *exagerée* à l'action de l'alcool, mais aussi pour exprimer une sensibilité *diminuée*, relative vis-à-vis de l'action toxique.

dans de l'eau distillée. Il était, en effet, nécessaire de faire absorber à nos animaux en expériance une solution aqueuse d'alcool absolu pour faire ressortir la part essentielle qu'il prend dans l'action toxique des boissons alcooliques ordinaires, car ces boissons contiennent souvent, à côté de l'alcool éthylique, des alcools supérieurs (propylique, bulylique, amylique), des impuretés (aldéhydes, furfurol), des essences. Toutes ces substances ont leurs équivalents toxiques propres detérminés expérimentalement. En ce qui concerne les différents alcools, déjà, en 1870, Rabuteau a formulé la loi que *la toxicité des alcools croit avec l'élévation du point d'ébullition et avec le nombre des atomes de carbone.* Les recherches de Dujardin-Beaumetz et Audigé (1879), puis celle de Joffroy et Serveaux (1896) ont mis en evidence expérimentalement des équivalents toxiques de ces différents alcools, contenus dans les boissons alcoolisées, ainsi que des substances et des impuretés qu'on y dissout *). Voici les équivalents toxiques qu'ils ont déterminés pour les alcools:

Alcool	Formule chimique	Point d'ébullition	Equivalent toxique
Méthylique	CH^3 OH	66°	25 cc
Ethylique	C^2 H^5 OH	78,4°	11,70 cc
Propylique	C^3 H^7 OH	97°	3,40 cc
Iso-butylique	C^4 H^9 OH	108°	1,45 cc
Amylique	C^5 H^{11} OH	137°	0,63 cc

*) Sous ce nom d'*équivalents toxiques*, ils comprennent la quantité minime de matière toxique qui, contenue entièrement à un moment donné dans le sang d'un animal, tue fatalement un kilogramme de matière vivante.

Il en résulte nettement que l'alcool amylique à point d'ébullition le plus élevé et avec le nombre d'atome de carbone le plus grand représente le plus toxique des alcools, puisque c'est lui qui nécessite la dose la plus faible pour tuer un kilogramme de matière vivante. Par contre l'alcool éthylique est parmi les moins toxiques. — Ces auteurs ont cherché de même l'équivalent toxique des impuretés; ils ont vu que le furfurol avait un équivalent toxique de 0,20 cc chez le chien et de 0,14 cc chez le lapin; que, pour l'aldéhyde, l'équivalent toxique était de 1,14. — Les essences, contenues dans les différentes boissons, mais surtout dans l'absinthe, sont très toxiques par elle mêmes. Elles augmentent naturellement la toxicité de l'alcool quand elles y sont dissoutes. L'essence d'absinthe, par ex., est caractérisée par la présence d'une cétone très dangereuse, appelée la *thuyone* ($C^{10}H^{16}O$), dont elle contient plus de 50 p. 100.

On pourrait donc croire que ce sont principalement ces alcools supérieurs avec les impuretés et les essences qui donnent la toxicité aux différentes boissons alcooliques. Il ne faut pas oublier cependant que les équivalents doxiques des différents composants d'une boisson alcoolique ont été déterminés dans l'intoxication chronique. Joffroy et Serveaux ont prouvé dans leurs expériences que l'alcool éthylique pur est capable, malgré sa toxicité relativement basse, de provoquer dans l'intoxication chronique des troubles très graves. D'autre part, l'alcool méthylique, encore moins actif que ce dernier dans l'intoxication aiguë, l'égale et le dépasse même dans l'intoxication chronique. L'alcool amylique, d'un équivalent toxique très élevé dans l'intoxication aiguë, est relativement bien supporté dans l'intoxication chronique. Quant au furfurol, dont on connait la

puissance toxique sans pareille dans l'intoxication aiguë, il perd dans l'intoxication chronique ce privilège: il ne parvient pas à tuer en vingt mois l'animal qu'il aurait foudroyé en injection intraveineuse à une dose à peine double.

Si l'on ne tient pas compte de ces effets, différents suivant qu'on observe l'action des substances toxiques dans l'intoxication aiguë ou chronique, on peut dire en pratique que „ce qui donne aux boissons alcooliques la plus grande partie ou, pour mieux dire, la *près*que *totalité* de leur toxicité, c'est l'alcool éthylique, car s'il est le moins toxique des composants, il les dépasse tellement en quantité qu'il joue un rôle prépondérant dans l'intoxication alcoolique" (Joffroy, Thriboulet, Mathieu et Mignot).

C'est dans le but d'isoler l'action toxique de l'alcool éthylique que nous l'avons administré à l'état pur dilué dans l'eau distillée. Les troubles histologiques que nous avons observés à la suite de cette administration nous montrent que l'alcool éthylique est suffisant pour déterminer, à lui seul, des lésions organiques appréciables.

La durée du régime toxique, auquel nous avons soumis nos Rats, a du varier avec le but de nos recherches. Afin de saisir les altérations histologiques à leur début, nous avons sacrifié certains animaux après une intoxication de 17, 30, 37 et 40 jours. Espérant suivre le processus dégénératif d'une façon progressive suivant la durée de l'intoxication, nous avons sacrifié d'autrer specimens après 50, 60, 72, 78, 100, 107, 110 et 120 jours. Dans tous les cas où nous avons procédé au microdosage de l'alcool dans les différents tissus, les animaux ont été sacrifiés par simple section de la tête, afin de pouvoir recueillir

des vaisseaux du cou le sang frais, nécessaire à la recherche de sa teneur en alcool. Ils ont été tués au chloroforme dans les cas où l'examen histologique du testicule a seul été envisagé.

Le testicule, prélevé immédiatement après la mort de l'animal, à été fixé pour la plupart des cas dans le liquide de Bouin qui nous a donné de bons résultats.

Nous avons employé comme colorants plasmatiques l'éosine et l'érythrosine. Nous nous sommes servi, pour colorer le noyau, de l'hématoxyline d'Ehrlich ou de l'hématoxyline ferrique suivant la méthode Heidenhain.

III Exposé des faits

L'exposé des faits comprendra trois chapitres:

1° Dans un premier chapitre nous exposerons le processus involutif qui s'observe au cours de la spermatogenèse dans les testicules soumis à l'action blastophtorique de l'intoxication alcoolique expérimentale.

2° Le deuxième chapitre contiendra quelques données sur les processus nécrobiotiques offerts par toutes les cellules séminales, soit au repos, soit pendant leur activité mitotique. Nous passerons rapidement en revue les processus mitotiques anormaux, les caryocinèses asymétriques et désordonnées qui se manifestent d'une manière relativement précoce.

3° Le troisième chapitre portera sur les modifications subies par le tissu interstitiel, en particulier par la glande interstitielle. Nous verrons la dissociation determinée expérimentalement, entre la glande séminale et la glande interstitielle.

CHAPITRE PREMIER

Involution du processus spermatogénétique determinée par l'alcoolisme expérimental

Les grandes différences individuelles qu'on observe dans la réaction contre l'intoxication alcoolique nous a montré qu'il est impossible de suivre la marche de l'involution progressive de la spermatogenèse en se basant sur la durée de l'intoxication et sur la dose progressivement croissante d'alcool ingéré. En ce qui concerne le testicule nous y avons observé les mêmes phénomènes de dégénérescence après 17 jours d'intoxication qu'après 40 ou 72 jours, tandis qu'au contraire, dans d'autres cas, 78 ou même plus de 100 jours d'intoxication n'ont presque pas donné de troubles dégénératifs. C'est la raison pour laquelle nous nous voyons obligé d'exposer le processus involutif en nous basant sur l'importance des lésions dégénératives.

L'animal, au debut de l'intoxication alcoolique, augmente habituellement de poids, et les testicules ne présentent aucune modification à l'examen macroscopique: leur poids est normal, ainsi que leur consistance et leur couleur. A l'examen histologique, à un grossissement faible, on constate que la lumière de

nombreux tubes séminifère est occupée d'une manière plus ou moins complète par une masse agglomerée d'éléments séminaux. Ces amas cellulaires représentent de véritables *bouchons cellulaires*, déja observés par Regaud dans des différentes conditions physiologiques. Ils peuvent être constitués par toutes les formes cellulaires de l'épithélium séminal, expulsées, pour ainsi dire, de la place qu'elles occupent normalement dans le syncytium nourricier. On y trouve, le plus souvent, des spermatocytes de I^{er} ordre, des spermatides et des noyaux de Sertoli avec quelques rares spermatogonies. Entre ces éléments, ou peut voir frequemment, à côté des spermatozoïdes normaux des débris de spermatozoïdes dégénérés, représentés par des têtes plus ou moins déformées et par des queues fragmentées. L'agencement réciproque de ces éléments ne rappelle en rien leur disposition si régulière dans l'épithélium normal. Les éléments déjà avancés dans leur différenciation se trouvent mêlés d'une manière désordonnée avec les éléments moins differenciés de la lignée spermatique, et avec les éléments végétatifs c. à d. avec les noyaux de Sertoli.

Les connexions de ces bouchons avec l'épithélium séminal sont quelquefois conservées dans une certaine mesure. Elles sont habituellement représentées par de rares tractus filamenteux qui partent du syncytium nourricier et vont se mettre en relation avec la masse cellulaire expulsée dans la lumière canaliculaire. On conçoit facilement que de telles connexions peuvent assurer jusqu'à un certain point la nutrition des éléments détachés du syncytium. Mais le plus souvent on n'aperçoit aucune connexion et ces bouchons sont indépendants dans la lumière, qu'ils peuvent obstruer entièrement. Quand ces amas cellulaires gardent quel-

ques relations nutritives avec l'epithélium restant, il est possible que leurs éléments constitutifs continuent à se développer pendant un certain temps. Ils montrent dans certain cas des figures de caryocinèse spermatocytaire normale. Nous ne croyons pas cependant que les cinèses maturatives aboutissent à la formation des éléments terminaux du processus spermatogénétique. Les spermatozoïdes qu'on rencontre dans ces bouchons sont probablement entrainés après leur différenciation. Quand ces amas cellulaires sont complètement separés du milieu nutritif, leur évolution est gravement compromise. On peut alors y voir tous les degrés de la dégénérescence cellulaire, le plus souvent la pycnose des noyaux et la dégénérescence hyaline ou granuleuse du protoplasma. A côté des éléments frappés de mort pendant le repos cinétique, on rencontre aussi des éléments, rares il est vrai, qui subissent le processus dégénératif pendant la mitose.

Au début de la formation de ces bouchons cellulaires on peut observer nettement la zone de séparation qui se dessine à une certaine distance de la membrane propre. Dans cette zone on ne trouve plus d'éléments séminaux et elle n'est constituée que par une bande de syncytium plus ou moins altéré. La répartition des éléments qui sont déstinés à se séparer du reste de l'épithélium s'est déjà éffectuée. Une fois le bouchon séparé et libre dans la lumière, l'épithélium n'est plus représenté que par une couche de spermatogonies, par le syncytium sertolien, et par un nombre plus ou moins grand de spermatocytes. Puis l'activité spermatogénétique normale de l'épithélium restant reprend. On rencontre, au bout d'un certain temps, autour de ces amas cellulaires expulsés, une couronne de spermatozoïdes, éléments terminaux de l'activité

évolutive de l'épithélium qui a repris sa vitalité après avoir, sous le coup d'une intoxication plus ou moins intense, expulsé un certain nombre de ses éléments. L'épithélium séminal sort peu à peu de cette torpeur fonctionnelle, déterminée par l'action toxique et pour ainsi dire momentanément stupéfiante de l'alcool et finalement présente de nouveau l'onde spermatogénétique régulière et typique. Si la chute des éléments séminaux a été massive — ce qui n'est pas toujours le cas — on trouve, après la reconstitution complète de l'épithélium séminal, un espace assez limité entre la surface de l'épithélium reconstitué et la périphérie du bouchon cellulaire expulsé. Entre ces deux surfaces, qui sont presque en contact, les spermatozoïdes ne trouvent pas suffisamment de place pour se mettre en relations avec les tiges des spermatophores. Leurs filaments axiles se faufilent, pour ainsi dire, dans le faible interstice qui subsiste et se couchent concentriquement à la périphérie du bouchon en formant cette couronne de filaments mélangés avec des corps résiduels provenant de leur metamorphose.

Le diamètre de ces bouchons est très variable. Il peut être parfois constitué de quelques éléments qui subissent rapidement la dégénérescence faute de toute connexion avec la syncytium nourricier. Il peut aussi être très volumineux et remplir presque entièrement la lumière. Nous avons vu plusieurs fois l'épithélium séminal devenir caduc tout entier. Cette dislocation complète de l'épithélium a été observée et décrite par Regaud à l'état physiologique. La desquamation partielle de l'épithélium a été signalée au cours de l'alcoolisme expérimental par Kyrle et Schopper, au cours de l'alcoolisme chronique pa

Bouin, Garnier, Weichselbaum, dans les différentes maladies cachectiques par Koch.

Ce phénomène de désintégration de l'epithélium séminal ne peut nullement être considéré, dans notre cas, comme un phénomène physiologique, car nous n'avons jamais observé une pareille perturbation dans les testicules des Rats témoins. Nous considérons cette dislocation epithéliale comme une conséquence directe de l'action toxique de l'alcool, qui surprend plus ou moins brutalement l'épithélium séminal dans une phase définie du processus spermatogénétique. C'est un moyen de défense de l'épithélium séminal pour se débarasser des éléments voués à une dégénération progressive et pour les remplacer par des éléments normaux. Le fait que ces bouchons sont constitués surtout par les éléments différenciés de la lignée spermatique (spermatocytes, spermatides et spermatozoïdes) et qu'on trouve peu de spermatogonies, nous indique la grande résistance de ces derniers éléments, dont la persistance rend possible la régénération ultérieure de l'épithélium.

Dans ce premier stade de l'intoxication, la membrane propre des tubes séminifères ne subit pas d'altérations. Elle présente sa structure normale. Les contours sont reguliers, sans plis, sauf dans le cas où l'épithelium séminal s'élimine tout entier. Elle devient alors trop grande pour son contenu, se plisse et présente parfois une dissociation de ses lamelles connectives constitutives entre lesquelles les noyaux apparaissent d'une manière particulièrement précise.

Les tubes séminifères qui présentent les altérations que nous venons de décrire sont assez nombreux dans les testicules au début de l'intoxication alcoolique. Ils sont surtout groupés dans certaines régions testi-

culaires. Les autres régions présentent des tubes à structure parfaitement normale.

Le deuxième processus dégénératif observé d'habitude peu de temps après le précédent est représenté par un rétrécissement plus ou moins prononcé de la lumière canaliculaire. Ce rétrécissement s'observe sur la grande majorité des tubes; il est la conséquence d'un ralentissement de la spermiogenèse. On constate en effet dans ces tubes une quantité rélativement considérable des spermatides qui s'arrêtent au cours de la métamorphose en spermatozoïdes. Ces spermatides se trouvent habituellement à un stade peu avancé de leur évolution; elles ont un noyau arrondi, peu riche en chromatine. Par suite de ce défaut d'évolution, elles se disposent, au fur et à mesure de leur formation en nombreuses couches stratifiées, donnant ainsi au canalicule séminifère l'aspect d'un tube plus ou moins obstrué par l'accumulation d'éléments destinés normalement à être éliminés. On trouve toutefois dans la lumière rétrécie un certain nombre de spermatozoïdes, mais leur quantité parait sensiblement moins grande que dans les conditions normales. Les divisions maturatives des spermatocytes se rencontrent assez fréquemment. Les noyaux de Sertoli ne paraissent pas avoir proliféré.

Quand l'intoxication devient plus intense, l'arrêt complet de la spermiogenèse se produit. Le tube perd parfois toute trace de lumière. La surface libre de l'épithélium séminal arrive au contact sur toute sa circonférence. Mais avant que la lumière soit complètement effacée les spermatides subissent dans leurs noyaux un processus dégénératif particulier, que nous allons maintenant décrire.

Cette lésion est représentée par la vacuolisation qu'on observe d'une façon tout à fait nette dans les noyaux des spermatides. Qu'il suffise de le signaler ici en quelques mots. La chromatine de ces spermatides est rejetée peu à peu vers la périphérie contre la membrane nucléaire où elle n'occupe qu'une partie de la circonférence ce qui lui donne l'aspect d'un croissant. Ce croissant chromatique est de structure très homogène et prend fortement les colorants nucléaires. Si l'on examine à un fort grossisement un tube séminifère dans lequel ce processus de vacuolisation nucléaire a atteint presque toutes les spermatides, on a devant les yeux l'image suivante. Le diamètre de la lumière canaliculaire est d'habitude sensiblement réduit. Ce rétrécissement général de la lumière est due à l'accumulation des spermatides qui ne subissent pas une différenciation plus avancée. Ces éléments sont arrêtés dans leur spermiogénése au début de leur existence. C'est à ce stade jeune que les spermatides subissent la vacuolisation nucléaire. En même temps le protoplasma se rétracte sur lui même. Ces spermatides dégénérées occupent plusieurs rangées dans l'épithélium séminal et arrivent parfois à obstruer complètement la lumière. Ce tube séminifère apparait alors bourré de noyaux vacuolisés très rapprochés les uns des autres par suite de la rétraction de leur protoplasma. Ces éléments anormaux constituent à eux seuls la plus grande partie de l'épithélium séminal. On peut rencontrer à ce stade des spermatozoïdes soit libres dans la lumière rétrecie, soit en faisceaux sur les tiges des spermatophores rétractées. Ils représentent probablement les derniers vestiges d'une activité évolutive normale qui a précédé l'atteinte des spermatides par le processus vacuolisant. En effet la métamorphose de ces spermatides ne parait

par se produire. Ce sont, à proprement parler, des tubes *aspermiogènes*. Nous n'avons constaté, d'ailleurs, aucun phénomène qui puisse nous indiquer la possibilité de la métamorphose complète de ces éléments en spermatozoïdes.

Les spermatocytes peuvent être atteints par le même processus de vacuolisation nucléaire, mais cela s'observe bien plus rarement. Dans ce cas, les spermatocytes sont frappés au stade leptotène et leurs pelotons chromatiques lâches se condensent de plus en plus et subissent, comme dans le cas précédent, un refoulement excentrique, avec cette différence que la masse chromatique refoulée occupe d'une façon uniforme toute la surface interne de la membrane nucléaire, en laissant au centre du noyau une vaste vacuole. Mais pour la plupart des cas les spermatocytes se montrent indemnes et présentent même l'activité spermatogénétique normale.

Le processus de vacuolisation nucléaire a été vu par Hermann et Drüner dans le testicule de salamandre, par P. Bouin dans les spermatocytes de jeune Rat. Nous avons vu nous même l'existence de ce processus vacuolisant dans les spermatides de jeune Rat, mais dans ce cas il ne présente jamais cette grande intensité que nous avons constatée au cours de nos recherches sur le Rat intoxiqué par l'alcool.

Drüner attribue cette dégénérescence particulière du noyau à la présence d'un parasite décrit sous le nom de *Micrococcidium caryolyticum*. P. Bouin donne la description d'un corps intravacuolaire dont la structure répond assez exactement à celle du corps parasitaire rencontré et décrit par Drüner. Nous pensons que cette variété de désintegration nucléaire est due, dans notre cas, à l'effet direct de l'action blastoph-

torique de l'alcool sur le noyau qui parait particulièrement sensible à l'intoxication.

La formation des bouchons cellulaires peut s'observer aussi à ce stade. Il est intéressant de signaler que les spermatides de l'épithélium séminal restant peuvent subir d'une façon typique la dégénérescence vacuolaire de leurs noyaux, alors que les noyaux des éléments constitutifs du bouchon cellulaire présentent un aspect plus ou moins normal. On observe donc une dissociation morphologique dans la structure de l'épithélium restant et du bouchon cellulaire expulsé. Ne pourrait-on pas supposer que cette formation cellulaire, expulsée avant l'atteinte par l'alcool de l'épithélium séminal, a été, par ce fait et par sa situation actuelle, soustraite à l'action nocive de l'alcool? Il va sans dire que cette integrité relative du bouchon est très passagère et que la dégénérescence doit rapidement atteindre les éléments séparés de leur milieu nutritif. Il est possible, en outre, que la coupe a intéressé le bouchon lors de sa migration vers les canaux droits au moment où il se trouve en rapport avec une région, déjà dégénérée, de l'épithélium séminal.

Nous avons vu que l'épithélium séminal, après avoir expulsé un certain nombre de ses éléments, peut reprendre son activité évolutive normale et aboutir à la reconstitution complète de l'onde spermatogénétique. Cette onde spermatogénétique disparaît progressivement dans le stade où nous nous trouvons actuellement. On peut donc assister à un début de perturbation dans l'agencement réciproque des éléments séminaux qui perdent leur place et s'observent là où on ne les trouve pas d'habitude. Il n'est pas rare, par exemple, de voir les spermatocytes de I^{er} ordre occuper une place tout à fait superficielle dans l'épi-

thélium séminal, alors que les spermatides sont bien plus profondément situées.

Les divisions maturatives ne se rencontrent pas fréquemment à ce stade d'involution spermatogénétique. Les nombreux tubes séminifères sont devenu oligospermatogènes. Les figures de caryocinèse spermatocytaire nous montrent l'existence des divisions maturatives anormales. Ces divisions anormales, très importants au point de vue de la constitution des noyaux fille, se caractérisent surtout par du retard dans la répartition des chromosomes et par la dislocation du fuseau et des chromosomes qu'il supporte. La répartition des chromosomes est quelquefois inégale. La description de ces phénomènes cytologiques fera partie du deuxième chapitre. Nous ne faisons que les mentionner ici.

Dans un stade ultérieur les lésions des tubes séminifères sont plus prononcées. On peut assister tout d'abord à un véritable bouleversement anarchique complèt de l'épithélium séminal qui est profondément désordonné. La confusion des différentes couches est telle qu'il n'est plus possible d'établir une filiation exacte des différents éléments séminaux. Les spermatozoïdes sont tout à fait rares. Avant de devenir aspermatiques, les tubes passent par les stades oligospermiogène et aspermiogène.

De place en place on peut constater dans le syncytium un début de vacuolisation. Très souvent dans la couche des spermatogonies apparait une vacuole limitiée nettement par les travées fibrillaires du syncytium. Cette vacuole grandit et se fusionne avec d'autres qui apparaisent au voisinage.

Les tératocytes séminaux se produisent à ce degré de l'intoxication alcoolique. Regaud appelle sous le

nom de *tératocytes* les cellules à noyaux multiples. Il les a rencontrées dans certaines conditions physiologiques comme par ex. après le coït, surtout répété, avant le commencement du sommeil hibernal etc. Nous les avons observés dans le testicule d'un de nos Rats en expérimentation où ils existaient dans un grand nombre de tubes séminifères aspermiogènes. Ces tubes sont d'habitude très rétrécis dans leur calibre. Ce sont les spermatides, dont les noyaux présentent quelquefois la dégénérescence vacuolaire, qui prennent part le plus souvent à l'édification de ces tératocytes séminaux.

Ces tératocytes sont d'habitude formés par des éléments cellulaires beaucoup plus grands que les éléments normaux. A l'intérieur de leur corps protoplasmique on rencontre un nombre très variable de noyaux. Nous avons observé des tératospermatides qui en renferment deux, quatre, huite, douze, vingt, trente, quarante. Ce nombre peut être plus élevé et alors ces teratocytes se présentent sous la forme de veritables *cellules géantes séminales*, contenant plus de 80 noyaux. Ces éléments occupent dans la majorité des cas la surface de l'épithélium séminal, ou se trouvent dans la lumière ordinairement très rétrécie. Leurs noyaux sont d'habitude égaux et rappellent par leur structure les noyaux des éléments cellulaires qui leur ont donné naissance. Dans les tubes où le processus de vacuolisation nucléaire a atteint les spermatides, ces tératocytes présentent de même les noyaux vacuolisés. Mais ce qui importe pour le moment de connaitre c'est leur mode de formation au cours de l'involution de la spermatogenèse.

Trois mécanismes possibles sont susceptibles de l'expliquer:

a) La fusion des éléments primitivement uninuclées;

b) L'absence de division du corps cellulaire après une série de caryocinèses;

c) Une série de divisions amitotiques d'un noyau cellulaire.

Nous croyons que le premier mécanisme est le plus vraisemblable ou du moins le plus fréquent dans les testicules que nous avons examinés.

Le ralentissement et l'arrêt de la spermiogenèse détermine, comme nous l'avons déjà dit, le rétrécissement ou l'obstruction complète de la lumière canaliculaire par suite de l'accummulation des spermatides arrêtées dans leur métamorphose. La partie centrale du tube est alors occupée par un bloc considérable de spermatides le plus souvent atteintes de dégénérescence vacuolaire. La périphérie de ce bloc est limité par les couches de spermatocytes et de spermatogonies avec les noyaux sertoliens. Au début, la répartition des spermatides dans la partie centrale du tube est assez uniforme. A un moment donné, l'on voit se produire par place une agglutination des noyaux spermatidiens qui se rapprochent les uns des autres. Les limites cellulaires de ces spermatides s'effacent peu à peu et ces éléments se fusionnent en une masse protoplasmatique indivise, renfermant dans son intérieur un certain nombre de noyaux. La délimitation de ces masses protoplasmiques multinucléées s'effectue progressivement au sein de l'épithélium séminal. On ne voit au début qu'un amas de noyaux agglomérés. La périphérie de cet amas se continue sans limite bien précise avec le reste de l'épithélium séminal. Peu à

peu la limite de séparation se dessine d'une façon de plus en plus nette, tandisque les noyaux s'agglutinent encore plus intimement. Finalement on se trouve en présence d'une ou de plusieurs formations cellulaires géantes multunicléées à contours parfaitement nets et réguliers. Ces tératocytes, remarquablement visibles à cause de leur volume, au milieu des autres éléments séminaux, se forment le plus souvent aux dépens des éléments d'un même faisceau isogénique de cellules séminales. Leur situation dans le tube où ils ont pris naissance est variable. Ils sont le plus fréquement libres dans la lumière, si elle persiste encore, ou bien s'appuient sur la surface de l'épithélium séminal. Dans d'autres cas ils sont incorporé dans cet épithélium. La formation des tératocytes se continue pendant un certain temps. On rencontre facilement des tératocytes d'âge différent. A côté des formations déjà libres dans la lumière canaliculaire, ou trouve aussi dans un même tube des tératocytes à tous les stades de leur formation.

Dans les tubes où la desquamation épithéliale a éliminé complètement les spermatides, ce qui peut s'observer assez fréquemment, on rencontre des tératocytes formés aux dépens des jeunes spermatocytes de I^er^ ordre. Mais ils sont bien plus rares que les tératospermatides.

Les noyaux de ces tératocytes séminaux revêtent la forme caractéristique de l'espèce cellulaire qui leur a donné naissance. On reconnait facilement s'il s'agit des tératospermatides ou des spermatocytes tératologiques. Si les noyaux des spermatides sont normaux, les noyaux tératospermatides le sont aussi. Au contraire les spermatides dont les noyaux subissent la dégénérescence vacuolaire ou pycnotique donnent nais-

sance aux tératocytes dont les noyaux se trouvent dans le même état nécrobiotique.

Il est hors de doute que ce processus de coalescence cellulaire que nous venons de décrire représente dans notre cas le mode le plus fréquent de formation tératocytaire, surtout pour les éléments tératologiques qui contiennent dans leur corps cellulaire un nombre considérable de noyaux (jusqu'à 80 et plus). Mais il est possible que les tératospermatides à un petit nombre de noyaux (le plus souvent deux ou quatre) proviennent d'un spermatocyte de deuxième ordre dont le corps cellulaire ne s'est pas divisé à la fin de la dernière caryocinèse soit bipolaire, soit pluripolaire. Nous avons saisi plusieurs fois sur le fait dans les tératospermatides à deux noyaux l'absence de division du cytoplasma alorsque les noyaux-filles étaient déjà en voie de reconstruction. Des semblables figures ont été vues par Regaud. Les chromosomes se rassemblent pour constituer les noyaux-filles en passant par tous les stades caractéristiques de l'anaphase et de la télophase. Maximow se demande alors s'il ne s'agit pas dans ce cas d'une simple fusion de deux éléments spermatidiens dont les noyaux commencent à subir un processus de pycnose en même temps qu'une dégénérescence vacuolaire. L'opinion émise par Maximow n'est pas inadmissible. Nous croyons pourtant que la non-division du corps cellulaire après une mitose normale existe en réalité dans notre cas. Nous avons constaté à plusieurs reprises que le corps cellulaire d'un spermatocyte peut ne pas présenter de modifications alors que la télophase a déjà pris fin et que les noyaux reconstruits ne pouvaient plus être pris pour de figures anormales. Mais ce mode de formation

des tératocytes est incomparablement moins fréquent que le processus de fusion cellulaire.

Les cellules séminales multinucléées ont été vues depuis longtemps dans diverses occasions par un grand nombre d'auteurs. Nous n'en citerons que les plus modernes.

Maximow a décrit les cellules séminales à noyaux multiples après avoir piqué le testicule avec une aiguille rougie au feu. Autour de la zone nécrosée se forme une seconde zone où les cellules séminales subissent d'une manière progressive le processus nécrobiotique. Des cellules polynucléées se recontrent fréquemment dans cette dernière zone. Quant à leur origine, Maximow admet qu'elles résultent le plus frequemment de la fusion de cellules primitivement uninucléées et quelquefois de la division amitotique d'un noyau unique.

Ivar Broman a décrit les spermatides géantes multinucléées dans les ampoules testiculaires de *Bombinator igneus*. Il croit, quant à l'origine de ces éléments anormaux, qu'ils proviennent de mitoses pluripolaires sans division du corps cellulaire. De ces teratospermatides les unes dégénèrent, d'autres subissent les métamorphoses habituelles des spermatides. Il admet même qu'il peut en résulter des spermatozoïdes tératologiques.

Peu de temps après, Regaud a décrit l'évolution tératologique des cellules à noyaux multiples, qu'il appelle *tératocytes*. Il a observé ces éléments dans un certain nombre de testicules appartenant à des animaux sains, d'espèce variée. Chez le Rat, il n'a en vu que rarement. Par contre, il les a observés en assez grande abondance chez deux Chiens, dont l'un a été sacrifié 17 heures après le coït, chez un Verrat

adulte et sain, 24 heures après des coïts répétés, enfin, chez un Hérisson avant le commencement du sommeil hibernal. Cet auteur insiste sur le fait que ces tératocytes se forment à la suite d'anomalies dans les mitoses (mitoses pluripolaires sans division du corps cellulaire). Parmi ces tératocytes, les uns dégénèrent, les autres évoluent d'une façon comparable et parallèle à celle des cellules normales de même espèce. Certaines tératospermatides peuvent devenir des spermatozoïdes monstrueux. La cause tératogène immédiate réside, d'après cet auteur, dans la perturbation des rapports nourriciers entre les cellules séminales et le syncytium sertolien. Les causes de cette perturbation seraient multiples; parmi elles, il cite: des conditions pathologiques, le coït effectué dans certaines conditions, le ralentissement préhibernal de la spermatogenèse etc.

Dans leur communication M. M. Bouin et Garnier signalent sommairement la présence de nombreux „kystes spermatiques" dans le testicule sommis à l'intoxication alcoolique expérimentale. Ils attribuent la formation de ces éléments anormaux à la fusion de plusieurs cellules à un royau.

Schopper, en signalant le contrecoup de l'insuffisance hépatique sur la structure du testicule, a fait connaitre la formation des tératospermatides qui ne seraient pour lui qu'un mode d'élimination de l'épithélium frappé de dégénérescence.

Il est clair, d'après ce qui précède, que les opinions des auteurs sur la signification et l'évolution ultérieure des cellulles séminales tératologiques ne sont pas concordantes. Il est inutile d'insister sur l'assertion des certains auteurs, comme von Ebner et Sappin-Trouffy, qui croient voir dans la formation des cellules multinucléées la mode normal de différenciation des éléments séminaux.

Ce qui est plus intéressant et surtout plus important, c'est la possibilité de la métamophose des tératospermatides en spermatozoïdes monstrueux. Regaud a constaté que certaines spermatides multinucléées ne sont nullement dégénérées. Il a même pu suivre les métamorphoses successives des centrosomes, la croissance du filament axile et la transformation du noyau. Il a vu ainsi des spermatozoïdes mûrs possédant deux têtes et deux queues. Quelquefois la métamorphose s'arrête à un certain stade, en donnant des éléments anormaux, contenant plusieurs têtes de spermatozoïde (jusqu'à 20) inclus dans un corps protoplasmique.

Les figures que nous avons à plusieurs reprises observées ne sont pas assez démonstratives pour nous permettre de conclure à la capacité évolutive de tous ces teratocytes séminaux. Dans les tératospermatides à noyaux normaux on peut trouver une certaine tendance à la métamorphose en spermies: l'apparition du filament axile, quelques modifications du noyau. Mais, ce mouvement évolutif nous semble s'arrêter bientôt et rester à l'état d'ébauche. Nous avons vu plusieurs fois de formations cellulaires à l'intérieur desquelles on pouvait nettement distinguer plusieurs tête de spermatozoïdes sans queues. Un certain nombre de ces têtes présentaient la forme typique en crochet, tandisque les autres avaient un aspect irrégulier et fragmenté. Les figures que nous avons étudiées peuvent être rapprochées de celles qu'on trouve dans le travail de Regaud. Nous ne croyons pas qu'on puisse les considerer comme l'aboutissant d'une évolution progressive des tératospermatides. Ces *spermatozoïdes monstrueux*, nom, sous lequel Regaud les désigne, nous paraissent être plutôt une forme d'enkystement qui se produit sur les spermatozoïdes vers la fin de leur développement. Ce ne

serait qu'une modalité dans le processus dégénératif de ces éléments. La présence simultanée dans ces éléments de noyaux spermatidiens qui n'ont pas subi la métamorphose spermiogénètique plaide en faveur de cette manière de voir.

Nous ne voulons nullement nier d'une façon catégorique la vitalité de ces éléments tératologiques. La meilleure preuve de la persistance d'un mouvement vital à l'interieur de ces éléments est l'ordonancement des noyaux. Au début, les noyaux se trouvent disposés dans toute l'étendue de l'élément néoformé sans aucun ordre. Plus tard ces noyaux émigrent vers la périphérie du corps cellulaire, où ils forment une couronne, quelquefois très régulière et discontinue, laissant le centre libre. Cet espace central libre est occupé habituellement par la sphère qui supporte un groupe de corpuscules centraux.

Les tératospermatides à noyaux atteints de dégénérescence vacuolaire ne nous paraissent pas montrer de signes d'une grande vitalité. On peut constater dans ces éléments aussi l'arrangement périphérique des noyaux. Ces noyaux ont probablement émigré vers la périphérie avant de subir la dégénérescence vacuolaire. Ces tératocytes à noyaux dégénérés nous semblent représenter simplement un autre mode d'élimination des éléments en voie de nécrobiose qui ont perdu leurs connexions avec le syncytium nourricier.

La formation puis l'élimination des tératocytes réduit parfois l'epithélium séminal à quelques couches de spermatocytes et à la zone génératrice. Le nombre de ces spermatocytes peut être tel que la lumière est reduite à une petite fente au centre canaliculaire. Ces tubes ne cessent pas toujours de manifester leur activité spermatogénétique. On y rencontre souvent

des figures de mitoses maturatives. Le nombre de ces mitoses est quelquefois anormalment exagéré. Un certain nombre de figures cinétiques paraissent normales, tandisque les autres paraissent atypiques ou en voie de dégénérescence.

L'involution spermatogénétique ne marche pas parallèlement dans tout le testicule. Les phénomènes nécrobiotiques évoluent par régions. Ainsi, dans une même coupe, on peut facilement voir des tubes à épithélium près que normal à côté des tubes dont la lumière est complètement oblitérée par l'accumulation des spermatides. Dans une autre région, les tubes avec un grand nombre de tératospermatides se trouvent voisins de tubes totalement dépourvus d'éléments spermatidiens et ne renfermant que les spermatocytes avec la zone génératrice. Cette inégalité dans la marche du processus évolutif se retrouve pendant toute la durée de l'intoxication alcoolique. On voit, d'après ce qui précède, que les éléments séminaux les plus avancés dans la voie des métamorphoses disparaîssent avant les éléments moins différenciés et reproduisent en sens inverse le cycle de leur genèse.

Il est à remarquer que non seulement les différents tubes sont inégalement frappés, mais aussi que certaines régions d'un même tube présentent les divers stades de la dégénérescence; celle-ci parait s'operer suivant une onde hélicoïdale d'après la marche même du processus spermatogénètique. Dans ces tubes, un territoire peut se trouver dans un état nécrobiotique assez avancé tandisqu'une autre région du canalicule peut présenter un épithélium près que normal et actif.

Nous avons étudié jusqu'ici les phénomènes dégénératifs qui se passent dans les éléments séminaux sous l'influence de l'intoxication alcoolique. Il est im-

possible de distinguer parmi ces éléments, pressés les uns contre les autres, les travées du syncytium nourricier. Mais l'élimination progressive des éléments séminaux reduit de plus en plus l'épithelium testiculaire. Les espaces entre les différents éléments deviennent de plus en plus grands et laissent apercevoir les travées fibrillaires du syncytium. Le tube devient *oligospermatogène*. Des vacuoles apparaissent dans le syncytium au niveau de la couche des spermatides et des spermatocytes. Celles qui se trouvent dans la couche superficielle de l'épithélium s'ouvrent frequement dans la lumière canaliculaire. Leur taille est variable et leurs contours souvent irréguliers et déchiquetés. Elles arrivent progressivement en contact et ne sont separées les unes des autres que par des bandes très minces de syncytium sertolien. Ces éléments séminaux deviennent rares dans la couche superficielle de l'épithélium qui prend l'aspect grossièrement alvéolaire. Les noyaux de Sertoli paraîssent plus nombreux que dans l'état normal. Leur situation est variable. Ils peuvent quitter leur situation pariétale et émigrer vers la surface de l'épithélium où ils occupent les interstices entre les vacuoles. La forme de ces noyaux devient regulièrement ovalaire, au lieu d'être plus ou moins aplatie et chiffonée. Tant que les cellules séminales montrent une activité spermatogénétique, les noyaux de Sertoli ne présentent pas de signes de division amitotique. Quand le processus spermatogénétique est définitivement éteint l'amitose des noyaux sertoliens commence à se manifester quelquefois d'une façon particulièrement intense. Elle se fait par clivage. Le noyau présente à un moment donné une ligne qui passe par son grand axe. Le corps juxtanucléolaire s'approche du nucléole, dont la substance de-

vient parfaitement homogène. La séparation se fait longitudinalement.

A un stade plus avancé, le tube ne présente plus du tout d'éléments séminaux. La couche de spermatogonie disparait en dernier lieu. A l'intérieur du tube on ne trouve plus qu'un syncytium sertolien dont la structure est grossièrement spongieuse et dont les travées présentent une constitution nettement fibrillaire; elles renferment les noyaux qui ont proliféré et envahi toute l'étendue de la masse syncytiale. Leur nombre est quelquefois considérable et peut s'élever à soixante et quatre-vingts, alors que sur la coupe transversale d'un tube normal on n'en rencontre qu'une vingtaine. Le tube devient alors *aspermatique*. Dans la lumière très irrégulière, qui n'est en somme qu'une vacuole plus grande que les autres, plongent quelquefois les faisceaux de filaments syncytiaux.

La membrane propre du tube séminifère commence à se plisser au stade de formation et d'élimination des tératocytes séminaux comme si elle était trop grande pour le contenu. On peut aussi observer un certain épaississement qui se produit par places. Dans ces endroits l'espace qui sépare les lamelles externe et interne présente un aspect hyalin. Certains auteurs, en particulier Giuzetti, admettent que la membrane propre du tube séminfère normal est constituée par une couche externe fibro-élastique et par une lamelle interne beaucoup plus mince. Entre ces deux lamelles se trouve normalement une couche plus ou moins épaisse de substance hyaline qui ne ferait qu'augmenter à l'état pathologique, en particulier dans le cas de l'atrophie testiculaire. Le fait observé par Giuzzetti concorde bien avec nos constations.

La membrane se plisse de plus en plus pour aboutir finalement à un peloton difforme et entortillé, dernier vestige d'un tube séminifère. A l'intérieur de l'espace limité par la membrane défformée, le syncytium avec les noyaux est réduit à une poussière de débris granuleux avec quelques fragments nucléaires. Ces débris sont peu à peu éliminés et il ne reste plus que la membrane, épaissie et recroquevillée dans tous les sens.

* * *

Ce qui frappe le plus l'observateur qui étudie les glandes séminales d'animaux soumis à l'intoxication alcoolique c'est la différence de structure existant entre les diverses régions glandulaires qu'il a sous les yeux. Cet examen permet de se rendre compte que le processus involutif manifeste dans un même organe différents degrés d'intensité. En outre les tubes constituant ces régions glandulaires particulières se trouvent à peu de chose près caractérisés par le même type de dégénérescence, qui le fait différer des régions voisines. Des phénomènes dégénératifs d'allure semblable ont été observés par P. Bouin dans les testicules jeunes ou atrophiées à la suite de la résection partielle de leur canal déférent. Il a pris pour critérium de la classification des stades nécrobiotiques la parenté morphologique étroite qui relie les éléments qui disparaissent prèsque simultanément et de la même façon. „De même que, dans telle partie d'un tube séminifère, on

peut voir un plus ou moins grand nombre d'éléments de la même catégorie cellulaire en plein travail cinétique et montrant aussi, à peu de chose près, le même stade de la caryocinèse, de même telle autre partie d'un tube séminifère nous fera voir des cellules soumises presque simultanement au même mode de nécrobiose."

Qu'elle est la raison de l'atrophie du parenchyme testiculaire dans l'intoxication alcoolique expérimentale? Peut-on considerer les diverses altérations observées comme un effet direct de l'alcool? Quelques auteurs, parmi lesquels surtout Weichselbaum et Schopper, nient cette action directe de l'alcool sur le testicule. Les altérations qu'on y observe au cours de l'alcoolisme chronique seraient dues plutôt à l'influence nuisible des troubles de certains organes, dont le fonctionnement anormal rétentirait à distance sur la glande génitale et produirait secondairement sa dégénérescence. De même qu'il existe une synérgie physiologique entre les différents organes, de même les lésions d'un organe retentissent sur la structure et le fonctionnement des autres. Schopper, en se demandant s'il y a une relation de cause à effet entre les altérations du foie et celles du testicule, a signalé et démontré expérimentalement le contre-coup de l'insuffisance hépatique sur la structure du testicule. Il a été inspiré dans ses recherches par Weichselbaum qui donne 57 cas, dont 35 avec cirrhose, dans lesquels il a observé l'atrophie scléreuse testiculaire. Les altérations les plus prononcées s'observaient un peu plus souvent dans les cas accompagnés de cirrhose. Il croit que si les cellules séminales peuvent être directement touchées par l'alcool, elles semblent l'être plus fortement quand les lésions du foie se compliquent de cirrhose.

Schopper a eu recours à différents procédés pour réaliser une insuffisance hépatique. A chaque expérience, un des testicules a été enlevé pour servir de terme de comparaison.

Sur une première série d'animaux (9 lapins), l'auteur a pratiqué des résections étendues du foie. Le procédé n'avait, en somme, qu'une valeur relative, étant donné la tendance du tissu hépatique à une régénération relativement rapide. Dans tous ces cas, il a pu constater une diminution plus ou moins accusée de la fonction germinative du testicule: desquamation et groupement irrégulier de l'épithélium séminal, transsudation séreuse entre les tubes, dont le diamètre transversal se réduit. L'évolution normale des cellules séminales se trouve entravée. Dans trois cas, il a vu se produire une augmentation modérée dans le nombre des cellules interstitielles. On trouve dans l'épididyme des débris de l'épithélium séminal desquamé.

Dans une seconde série d'expérience, l'auteur pratique la ligature du cholédoque. Les animaux meurent en 4, 7 ou 8 jours. Il a constaté, dans ces cas, la formation de grandes cellules séminales multinucléées, avec la desquamation de l'épithélium séminal dans la lumière des tubes, et la dislocation de ceux-ci par une forte transsudation séreuse.

Dans une troisième série d'animaux, Schopper a eu recours aux Rayons X chez le Rat blanc (9 individus). Les animaux ont été recouverts d'une quadruple plaque de plomb pour préserver les autres parties de l'organisme. Les irradions duraient $1\frac{1}{2}$—2 heures par séance. L'auteur a observé, comme lesions hépatiques, la congestion, la désintégration granuleuse des cellules hépatiques, avec apoplexie centro-

lobulaire. En l'absence de nouvelles irradiations, il se manifeste, au bout de 3 semaines, une tendance marquée à la régénération, caractérisée par une néoformation des capillaires biliaires et des cellules hépatiques. Dans les cas où le foie s'est montré dégénéré, on a constaté aussi des lésions testiculaires: transsudation séreuse intercanalculaire, diminution ou arrêt de la spermiogenèse. Il se produit, en outre, une augmentation passagère des spermatides par défaut d'évolution plus avancée. En même temps apparaissent des cellules géantes multinucléées formées surtout au dépens des spermatides. Enfin, il a pu voir s'arrêter la production des spermatocytes et des spermatozoïdes. L'atrophie des canalicules séminifères s'accentue de plus en plus et l'élimination complète de l'épithélium amène le collapsus des tubes. Ces altérations peuvent se borner à quelques canalicules séminipares. Il s'y joint souvent une hyperplasie des cellules interstitielles.

Il est logique de se demander si les rayons X n'ont pas influencé aussi le testicule lors des séances d'irradiation. Schopper a soumis les testicules aux rayons après les avoir recouverts d'une quadruple plaque de plomb et il a constaté dans ces conditions que la glande génitale ne présente aucune altération. On est donc en droit d'attribuer les lésions testiculaires à l'insuffisance hépatique seule. Schopper ne donne pas d'interprétation quant au mécanisme de cette action du foie malade sur le testicule. On ne sait si l'on doit attribuer les altérations de la glande génitale à une substance toxique formée dans le foie malade ou à l'absence d'un principe produit dans le foie normal, principe, necessaire au fonctionnement du testicule. Il

semble que l'action de la résection du foie plaide dans le sens de la seconde interprétation.

Pour chercher à élucider la questions de la cause des lésions testiculaires dans l'alcoolisme expérimental, nous avons étudié comparativement les altérations du testicule et celles du foie.

Nous avons pu constater que le tissu hépatique ne présentait pas de lésions (si ce n'est une forte congestion), qui puissent expliquer les lésions très avancées, observées dans le testicule et caracterisées par la désintégration vacuolaire des noyaux des spermatides, par le ralentissement très prononcé de la spermiogenèse, par la formation des tératospermatides. On s'aperçoit vite qu'il est impossible, vu l'état prèsque normal du foie, d'attribuer les lésions testiculaires, dans nos expériences, à l'insuffisance hépatique. Nous ne voulons pourtant pas nier d'une façon absolue qu'il n'existe aucune relation de cause à effet entre la dégénérescence hépatique et celle de la spermatogenèse. Mais nous pensons que le dérangement fonctionnel et morphologique du foie dans l'alcoolisme ne fait qu'augmenter secondairement les troubles testiculaires, produits primitivement par l'intoxication alcoolique.

Nous sommes, donc, obligé, d'attribuer dans nos expériences, l'état blastophtorique de la glande génitale à l'action directe de l'alcool sur l'épithélium séminal. Les données chimiques fournies par le dosage de l'alcool dans le testicule et les différents organes viennent à l'appui de cette opinion. Nous verrons, dans la troisième partie de notre travail, que la teneur du foie en alcool est souvent bien inférieure à la teneur du testicule. Si le foie joue le rôle d'*organe d'entrepôt* pour certains substances toxiques qu'il retient et ne laisse

passer que par petites quantités, il ne montre pas dans la même mesure cette propriété au cours de l'alcoolisme expérimental. Il se laisse, en effet, traverser par l'alcool assez facilement. L'alcool amené par la circulation gastro-entéro-hépatique diffuse rapidement en nature à travers le filtre hépatique et parvient dans la circulation générale. La masse circulante sanguine alcoolisée imbibe tous les organes peu de temps après l'ingestion de l'alcool. Parmi ces organes, ceux qui sont le plus perméables pour l'alcool s'en impregnent le plus. Le testicule, comme nous le verrons, est très perméable et fixe une grande quantité d'alcool, qui agit alors directement sur l'épithélium séminal.

CHAPITRE DEUXIÈME

Quelques phénomènes de dégénérescence cellulaire au cours de l'alcoolisme expérimental

Les processus nécrobiotiques que nous avons constatés dans les cellules séminales au cours de l'intoxicationa lcoolique expérimentale ont déjà été étudiés dans certains états pathologiques ou expérimentaux, soit dans les glandes génitales, soit dans les autres tissus. Nous n'exposerons dans ce chapitre que quelques données sommaires à ce sujet resérvant pour nos recherches ultérieures l'étude plus approfondie de phénomènes cytologiques anormaux offerts par les cellules séminales intoxiquées.

Nous avons été frappé, au cours de nos recherches, par le fait que le processus dégénératif n'atteint pas simultanément toutes les parties constitutives d'une cellule. C'est toujours le noyau qui parait être le plus sensible à l'action toxique de l'alcool; sa dégénérescence représente le phénomène essentiel de la blastophtorie alcoolique. Avant de mourir les cellules séminales manifestent encore quelques signes vitaux. Nous avons vu dans le chapitre précédent que les spermatides, dont le noyau subit la dégénérescence vacuolaire,

sont capables de s'organiser en cellules tératologiques multinucléées.

Dans les tissus pathologiques, en particulier dans les néoplasmes, les phénomènes de dégénérescence cellulaire ont été étudiés par Cazin, Cornil, Dittrich etc. Dans les cellules séminales, les même processus ont été étudiés par P. Bouin. Nous suivrons sa classification et exposerons dans notre cas ces phénomènes pendant le repos et pendant le travail cinétique.

1° *Processus dégénératifs des cellules séminales au repos.* Le protoplasma des cellules séminales intoxiquées par l'alcool présente le plus souvent deux sortes de modifications pathologiques: a) La dégénérescence granuleuse; b) La dégénérescence hyaline.

Les modifications qui s'observent dans les noyaux sont très nombreuses et polymorphes. Il est impossible d'établir une classification des processus dégénératifs en se basant uniquement sur les modifications nucléaires. C'est pour cette raison que nous prendrons pour base de cette classification les modifications presentées par le protoplasma.

a) *Dégénérescence granuleuse.* — Cette dégénérescence, décrite encore sous le nom de *tuméfaction trouble*, s'observe au cours de l'intoxication alcoolique beaucoup plus frequemment que la dégénérescence hyaline. Elle est surtout caracterisée par un aspect plus granuleux du protoplasma et une moindre colorabilité du noyau. Les granulations constitutives peuvent former des amas irregulièrement distribués dans le corps cellulaire. A ce stade déjà avancé de la désintegration cytoplasmique le noyau a subi le plus souvent une fragmentation qui le dissocie en granulations chromatiques disseminées dans l'espace cellulaire ou groupées en amas plus ou

moins considérables. C'est à cette pulvérisation du noyau qu'on a donnée le nom de *caryorrhexis.*

Le noyau peut subir, au cours de cette dégénérescence du protoplasma, d'autres modification qui se manifestent souvent au début de la désintegration cytoplasmique. Les microsomes du réseau chromatique peuvent se gonfler et arriver, en se soudant les uns aux autres, à constituer des travées chromatiques homogènes qui se condensent de plus en plus pour founir finalement une masse chromatique unique fortement colorée par les colorants nucléaires. C'est à ce phénomène de condensation du noyau que Schmaus et Albrecht ont donné le nom de *pycnose.*

Mais le plus suvant le noyau subit au cours de la dégénérescence granuleuse du protoplasma la vacuolisation que nous avons déjà signalée à propos de l'involution du processus spermatogénétique. Il présente à un moment donné une petite vacuole plus ou moins centrale. Rarement on trouve plusieurs vacuoles. Cette vacuole augmente de volume et refoule le réseau chromatique dont les travées se rapprochent, se soudent et occupent toute la circonférence du noyau. Cet anneau chromatique périphérique, se gonfle, se retracte et prend l'aspect d'un croissant dont les deux bouts sont tout à fait effilés. Le croissant chromatique présente une structure homogène. Le reste de l'espace nucléaire est occupé par une vacuole qui semble vide.

La pycnose, la caryorrhexis et la dégénérescence vacuolaire, tels sont les principaux modes de dégénérescence qui frappent le noyau au cours de l'involution granuleuse du protoplasma. Il importe de faire ressortir que le noyau parait plus sensible que le protoplasma à l'action de l'alcool. C'est pour cette raison qu'on peut voir tous les processus nécrobiotique que

nous venons de décrire se passer dans le noyau alors que le protoplasma commence à peine à subir la plasmarrhexis.

b) *Dégénérescence hyaline.* — Cette dégénérescence s'observe au cours de l'intoxication alcoolique beaucoup moins fréquemment que la dégénérescence granuleuse. On sait qu'au cours de la dégénérescence hyaline les granulations constitutives subissent une fusion par la coalescence progressive et forment finalement une masse homogène et réfringente, fortement colorée par les teintures acides. Le noyau subit les phénomènes de pycnose, de caryorrhexis et de dégénérescence vacuolaire de la même façon que les noyaux au cours de la dégénérescence granuleuse du protoplasma.

Phénomènes dégénératifs offerts par les cellules séminales pendant leur travail cinétique

Il est très important de connaître les modifications subies sous l'influence toxique de l'alcool par les figures chromatiques pendant les mitoses maturatuves.

Les cellules séminales en voie de caryocinèse peuvent être frappées à n'importe quel stade de leur mouvement cinétique. Si l'on examine une coupe de testicule d'un animal soumis depuis un certain temps à l'intoxication alcoolique, on remarque que des phénomènes mitotiques anormaux se rencontrent surtout dans les spermatocytes de I^{er} ordre, au cours de la première division de maturation, et avant l'arrêt de la spermiogénèse. Un autre fait est à signaler. Parmi ces cellules, atteintes de dégénérescence au moment de leur mitose, un petit nombre seulement paraissent arrêtées définitivement dans leur mouvement cinétique par le processus nécrotique. La plus grande partie, par contre, continuent à évoluer. La déviation du mouvement mitotique consiste surtout en la disposition desordonnée des chromosomes et dans leur distribution inégale pendant l'anaphase.

1° *Mitoses arrêtées dans leur évolution.* — Le plus souvent, la caryocinèse est arrêtée au stade de plaque équatoriale. Les chromosomes se gonflent et se soudent en une masse homogène et fortement colorée ou bien ils se fragmentent en petites boules chro-

matiques arrondies et disposées assez regulièrement en deux rangées, au niveau de l'équateur du fuseau achromatique. Quelques uns de ces chromosomes déformés quittent parfois le fuseau et se disseminent dans le protoplasma.

Les mêmes phénomenes de désintégration chromatique peuvent se rencontrer pendant l'anaphase. Les deux couronnes polaires sont représentées chacune par une masse homogène. Le processus dégénératif ne frappe pas toujours simultanément les deux couronnes polaires. L'une peut être fortement dégénérée tandis que l'autre présente un aspect plus ou moins normal. Le fait semblable a été vu dans les cellules des tissus enflammés ou cancéreux par Stroebe et Jurgens, ainsi que par P. Bouin dans le testicule en voie d'atrophie expérimentale. Dans certains cas chacune des deux couronnes subit un mode différent de dégénérescence. L'une est constituée par une masse pycnotique de chromosomes soudés, tandis que les chromosomes de l'autre subissent les phénomènes de la caryorrhexis.

Les cellules séminales sont atteintes quelquefois de dégénérescence pendant la télophase. L'évolution caryocinétique a pu parcourir toutes les étapes et arriver au stade de création des noyaux filles qui subissent alors la pycnose typique. Le protoplasma reste indivis avec deux noyaux pycnotiques dans son intérieur.

2° *Mitoses asymétriques.* — On appelle mitoses asymétriques les mitoses dans lesquelles la distribution des chromosomes pendant l'anaphase se fait d'une façon inégale et aboutit à la formation de deux noyaux inégaux. Ces mitoses asymétriques ont été vues surtout dans les tumeurs malignes et étudiées par un très

grand nombre d'auteurs (Hansemann, Klebs, Stroebe etc.). Hansemann les considère comme une caractéristique de la cellule carcinomateuse tandisque Stroebe les rencontre aussi dans les autres néoplasmes et même dans les foyers de régénération.

Nous avons souvent rencontré ces mitoses asymétriques dans les cellules séminales du Rat intoxiqué par l'alcool. La petitesse des chromosomes ne permet pas de les compter. Toutefois, l'inégalité de repartition de ces éléments est telle qu'on peut affirmer son existence. Nous avons vu dans une cellule au stade dyaster qu'une étoile ne contenait que 4 fragments chromatiques, tandis que l'autre en présentait un très grand nombre. L'évolution peut se poursuivre et on constate la reconstruction de noyaux-filles inégaux. Il serait essentiel de connaître l'évolution ultérieure des cellules issues d'une mitose asymétrique, évolution que nous n'avons pu suivre jusqu'au terme final. On conçoit que, dans ces conditions, le noyau hypochromatique ou hyperchromatique doive apporter dans le phénomène de la génération des troubles d'une importance considérable.

3° *Mitoses désordonnées.* — On rencontre très fréquemment des mitoses caratérisées par un désordre plus ou moins accentué dans la distribution de leurs chromosomes. Il n'est pas rare de voir que certains chromosomes arrivent aux pôles alors que d'autres n'ont pas encore quitté l'équateur du fuseau. Ces mitoses désordonnées sont le plus souvent caractérisées par la dispersion des chromosomes hors des limites du fuseau. Ces chromosomes aberrants sont quelquefois très nombreux et disseminés sans aucun ordre dans le protoplasma, alors que l'équateur fusorial supporte encore

une plaque chromatique rudimentaire, mais assez régulière. Cette dislocation des chromosomes peut s'observer tout au début de la dégénérescence du tube séminifère.

De semblables mitoses désordonnées ont été observées par P. Bouin dans le testicule atrophié expérimentalement, ainsi que par Regaud chez un chien 17 heures après le coït. Ce dernier auteur croit que des telles cellules peuvent continuer leur évolution et aboutir à des formations cellulaires tératologiques.

CHAPITRE TROISIÈME

Réaction de la glande interstitielle vis-à-vis de l'alcoolisme expérimental

Nous avons étudié jusqu'ici les phénomènes dégénératifs qui se passent à l'intérieur des tubes séminifères sous l'action toxique de l'alcool. Nous allons maintenant aborder l'exposé du mode de réaction de la glande interstitielle vis-à-vis de la même cause nocive. Cette étude va nous montrer que les glandes séminales et interstitielle réagissent d'une façon différente à l'intoxication alcoolique et qui celle cit produit entre elles une dissociation morphologique et fonctionnelle très nette.

Au début des manifestations dégénératives subies par l'épithélium séminal, la glande interstitielle ne présente pas de modification appréciable. On voit, en effet, dans les carrefours intercanaliculaires, autour des vaisseaux sanguins, des cellules interstitielles avec tous leurs caractères normaux.

Au fur et à mésure que l'épithélium séminal dégénère et s'élimine on constate une prolifération des cellules interstitielles qui s'accentue de plus en plus. C'est autour des vaisseaux sanguins que leur nombre

augmente tout d'abord il se forme ainsi des amas compacts périvasculaires. On ne les trouve pas entre les parois adossées de deux tubes voisins. Cette prolifération de la glande interstitielle est rendue d'autant plus visible et manifeste que cette glande est peu développé chez le Rat blanc.

Peu à peu l'hyperplasie de la glande interstitielle s'étend entre les interstices tubulaires, en isolant les canalicules les uns des autres. La dégénérescence de l'épithélium est alors très prononcée. On ne trouve plus qu'une couche de spermatogonies avec les noyaux de Sertoli. Tout le reste du tube est occupé par le syncytium sertolien vacuolisé et finement fibrillaire, contenant quelques débris nucléaires et cellulaires. L'hyperplasie de la glande interstitielle est caractérisée à ce moment par des agglomérations cellulaires importantes qui s'insinuent sous forme de cordons relativement larges entre les tubes, en mettant en communication les carrefours intertubulaires voisins. A un stade ultérieur, les tubes séminifères se vident complètement de leur contenu : ils perdent la couches de spermatogonies, le syncytium, lui même, s'élimine plus ou moins complètement, la membrane se plisse et se recroqueville, et le processus aboutit peu à peu au collapsus complet du tube. L'hyperplasie de la glande interstitielle est alors telle que les tubes semblent étouffés par la prolifération des cellules qui la constituent.

L'hyperplasie de la glande interstitielle ne s'opère pas de la même façon dans toutes les régions d'une coupe. Elle semble dépendre directement de l'état du tube séminifère. Nous avons vu que la dégénérescence des canalicules se fait par régions. C'est dans les régions où l'on constate une dégénérescence avancée des tubes qu'on peut observer cette hypertrophie pro-

noncée de la glande diastématique. Un certain degré d'intoxication amène donc deux états absolument inverses dans les tubes et dans la glande interstitielle. L'atrophie des tubes signifie l'hypertrophie de la glande interstitielle. Quand les cellules séminales commencent à dégénérer les cellules interstitielles se multiplient. La réaction des deux glandes vis-à-vis de l'intoxication alcoolique est donc directement opposée.

Les cellules interstitielles présentent pendant un certain temps la structure et l'activité glandulaire normales. Mais, si l'intoxication est poussée jusqu'à un degré très avancé, caractérisé par la dépérissement général de l'individu, ces cellules présentent un commencement de dégénérescence pigmentaire. Ce pigment se trouve tous d'abord sous forme de petits grains jaunes à l'intérieur du corps cellulaire. Celui-ci est ensuite envahi de plus en plus complètemənt par la substance pigmentaire. Finalement, à la place de cellule, on ne trouve plus qu'un amas de grains pigmentaires qui s'accumulent et se fusionnent avec les amas voisins en constituant d'énormes tâches jaunes visibles mêmes macroscopiquement.

L'individu, dont le testicule présente une atrophie de la glande séminale, avec l'hypertrophie de la glande interstitielle parfaitement active et normale peut se trouver dans un état général apparement excellent. Il conserve son appétit génital et se montre très actif en face des femelles. Les organes génitaux externes (pénis) et internes (vésicules séminales, prostate) sont normalement développés et n'ont subi aucune régression.

La dissociation de la glande séminale et de la glande interstitielle a été déjà observé dans diverses conditions tant physiologiques que pathologiques. Chez

les animaux cryptorchides P. Bouin et Ancel et à leur suite un grand nombre d'auteurs ont nettement constaté l'intégrité de la glande interstitielle en même temps qu'une atrophie totale de la glande séminale, Cette structure testiculaire coïncide avec l'intégrité morphologique et fonctionelles des caractères sexuels secondaires. Dans certains états pathologiques comme par ex. dans la tuberculose épididymaire, dans l'anémie pernicieuse, dans le carner, en général dans toutes les maladies cachectisantes (Hansemann) on a observé non seulement l'integrité, mais encore une hypertrophie de la glande interstitielle à côté de la glande séminale plus ou moins dégénérée. On a également réussi à déterminer une semblable dissossiation par la voie expérimentale soit en adressant aux moyens physiques: sténose du canal déférent (P. Bouin et P. Ancel), rayons X; soit aux moyens chimiques (iode). Les travaux de Schönberg et Villemin, de Ancel et Bouin, de Seldin, Buschke, Schmidt, Bergonié, Tribondeau, Herxheimer, Hofmann, Simmonds démontrent la sensibilité particulière de l'épithélium séminal vis-à-vis de l'action des rayons X, en même temps qu'une prolifération de la glande interstitielle. Steinach, K. Sand, Lipschutz, Athias ont obtenu le même résultat en pratiquant la greffe des testicules jeunes sous la peau des animaux de même espèce. La glande séminale degenère, tandisque la glande interstitielle persiste et se développe. Recemment, Majorius et Albert ont réussi à demontrer la dissociation de ces deux glandes sous l'influence de l'iode. Plusieurs auteurs, parmi lesquels il faut citer Bertholet, Weichselbaum, Kyrle et Schopper ont signalé la prolifération des cellules interstitielles au cours de l'alcoolisme chronique alors que la glande séminale

d'athrophie. Mais ces derniers auteurs n'ont donné aucune interprétation de ce phénomène.

A la suite des travaux de Dürck une question a été soulevée, à savoir: quel est le phénomène primitif, l'atrophie testiculaire ou l'hyperplasie des cellules interstitielles. Dürck a soutenu la théorie que l'atrophie canaliculaire est un phénomène secondaire à l'hyperplasie des cellules interstitielles. En d'autres termes, l'atrophie de la glande séminale est déterminée par l'hypertrophie de la glande interstitielle. Kaufmann se rallie à cette manière de voir. Simmonds croit par contre qu'il s'agit dans ces cas d'une prolifération sécondaire des cellules interstitielles qui joueraient alors un rôle *vicariant* envers l'épithélium séminal disparu.

Il ressort de nos expériences que la prolifération de la glande interstitielle est en rapport intime avec l'atrophie des tubes séminifères. Dans les régions où l'on trouve le plus grand nombre de tubes atrophiés la prolifération de la glande interstitielle est le plus prononcée. L'élimination de l'épithélium séminal, l'affaissement des tubes atrophiés représentent, d'après nous, le phénomène primaire: nous assisons tout d'abord aux phénomènes dégénératifs dans les tubes séminifères alors que la glande interstitielle reste intacte.

Différentes causes ont été invoquées par les nombreux auteurs pour expliquer cette hyperplasie constante des cellules interstitielles lors de l'atrophie testiculaire.

Koch, tout en considérant l'hyperplasie des cellules interstitielles comme un phénomène secondaire à l'atrophie des tubes séminifères, émet l'opinion que cette hyperplasie est due à la diminution de la pression qu'elles subissent. Ces éléments seraient de

simples éléments de remplissage qui suivent le retrait des tubes d'une façon passive.

Voïnow attribue à la glande interstitielle un rôle de défense génitale contre l'action nocive de certains agents sur les éléments séminaux. L'hypertrophie de la glande interstitielle dans l'intoxication alcoolique nous semble confirmer cette opinion et nous croyons que cette hypertrophie de la glande interstitielle doit être attribuée à l'action directe de l'alcool dont la présence dans le tissu testiculaire amènerait une incitation des cellulees interstitielles à la prolifération défensive. Foa a vu que dans les inflammations aseptiques on notait une réaction interstitielle aiguë avec amas de cellules se colorant par l'isonamine. En injectant le testicule. Foa çonclut aussi que les cellules interstitielles sont douées d'un pouvoir phagocytaire et migrateurs. Le fait, observé par Foa, que les cellules interstitielles dans l'infection tuberculeuse par voie sanguine, s'accumulent dans les nodules périvasculaires concordent avec nos constations, à savoir qu'au début l'intoxication alcoolique détermine la formation des nodules périvasculaires des cellules interstitielles, nodules d'où partent plus tard des cordons intertubulaires. Dans les deux cas l'agent nocif, contre lequel la glande diastématique réagit, est apporté par le sang.

Nous pouvons donc conclure que le rôle de la glande interstitille paraît multiple. A côté de sa fonction endocrinienne importante cette glande semble présenter aussi un rôle de défense génitale contre les agents nocifs. Parmi ces agents l'alcool occuperait une place importante.

CHAPITRE QUATRIÈME

Résumé de l'étude histologique

Nous allons rappeler dans ce chapitre en quelques mots les faits que nous avons constatés au cours de nos recherches histologiques et que nous avons exposés dans les trois chapitres précédents.

I. *Involution du processus spermatogénétique.*

a) Desquamation d'abord partielle, puis massive de l'épithélium séminal avec la formation des *bouchons cellulaires ;*

b) Rétrécissement de la lumière canaliculaire par suite du ralentissement de la spermiogenèse. Accummulation des spermatides qui sont arrêtées dans leur métamorphose. Troubles dans les divisions maturatives.

c) Apparition des *tératocytes séminaux* à la suite de la coalescence d'un plus ou moins grand nombre de cellules séminales, le plus souvent aux dépens de spermatides (tératospermatides).

d) Arrêt de la spermiogenèse et élimination des tératocytes séminaux, ce qui reduit l'épithélium à la couche génératrice et à plusieurs couches de spermatocytes. Formation de térato-spermatocytes.

e) Elimination des couches de spermatocytes et vacuolisation du syncytium sertolien.

f) Prolifération des noyaux sertoliens et dégénérescence des spermatogonies.

g) Disparation définitive de tout l'épithelium séminal; persistance du syncytium de Sertoli avec noyaux proliférés et disséminés.

h) Plissement de la membrane propre qui aboutit à la déformation du tube. Dégénérescence du syncytium de Sertoli. Elimination de ce syncytium et affaisement progressif du tube seminifère.

II. *Phénomènes de dégénérescence cellulaire.*

A) Au repos:

a) Phénomènes de dégénérescence granuleuse et hyaline dans le protoplasma, de pycnose et de caryorrhexis dans le noyau.

b) Formation de cellules multinucléées *(tératocytes)*, soit par fusion des cellules séminales, soit par divisions amitotiques de leur noyau sans division du corps cellulaire.

B) En activité cinétique:

a) Les mitoses peuvent être arrêtées à n'importe quel stade de leur évolution par le processus nécrobiotique; le plus souvent au stade de la plaque équatoriale.

b) Les mitoses peuvent être asymétriques. On peut voir la distribution inégale des chromosomes pendant l'anaphase, avec formation de deux noyaux-filles inégaux.

c) Le mitoses peuvent être désordonnées par dispersion des chromosomos dans le champ cellulaire. Ces phénomènes anormaux constatés dans les mitoses

maturatives laisse supposer l'existence des processus homologues, mais très difficiles à constater dans les degrés moins prononcés d'intoxication alcooliqne. De semblables mitoses maturatives anormales par la distribution de la chromatine dans les noyaux-filles sont susceptiles de donner naissance à des gamètes mâles dont la constitution atypique peut expliquer l'origine des tares héréditaires alcooliques.

III. *Réaction de la glande interstitielle.*

La glande interstitielle du testicule, sous l'influence de l'intoxication alcoolique, présente les réactions morphologiques suivantes:

a) Formation des nodules périvasculaires des cellules interstitielles au début de l'atrophie canaliculaire.

b) Prolifération de la glande interstitielle autour des tubes fortement atrophiés. Leur disposition en cordons intertubulaires qui deviennent de plus en plus larges au fur et à mesure de l'affaissement des tubes.

c) Dégénérescence pigmentaire de la glande interstitielle quand l'intoxication devient trop prolongée et trop intense.

d) Dissociation morphologique entre la glande séminale et la glande interstitielle. L'intoxication alcoolique à un certain degré d'intensité, provoque l'atrophie plus ou moins complète de la glande séminale et laisse intacte la glande interstitielle qui présente même un certain degré d'hypertrophie.

TROISIÈME PARTIE

Microdosage de l'alcool dans le testicule et les principaux organes

Nous avons constaté au cours de nos recherches histologiques, exposées dans la deuxième partie de ce travail, la sensibilité particulière du tissu testiculaire vis-à-vis de l'action toxique de l'acool. L'affinité élective de ce tissu pour l'alcool a été demontrée depuis longtemps par Nicloux au moyen de sa méthode très précise de microdosage de l'alcool dans le sang et dans les différents dissus. Nous avons pu, grâce à la bienveillance et aux conseils de M. le Professeur Nicloux, proceder à quelques dosages de l'alcool dans le but de confirmer une fois de plus les faits déjà constatés.

I Historique

La méthode de microdosage de petites quantités d'alcool éthylique appartient à Nicloux. En 1896, il a publié un procédé, devenu depuis classique, de dosage de petites quantités d'alcool, procédé d'une grande sensibilité, puisque 5 cc. d'une solution à 1 p. 1000 suffisent pour faire un dosage. En 1906, Nicloux simplifie sa méthode et y apporte une modification qui faisait que toute opération ne demandait que quelques minutes et évitait, pour le séparation de l'alcool, l'emploi de la pompe à mercure, qu'il y substituait par l'appareil de Schloesing. En 1913, Nicloux, perfectionnant encore sa méthode, la rendit encore plus sensible, puisque on arrive à doser des quantités d'alcool éthylique cinq fois plus petites que dans le procédé proposé en 1896.

Hanzlick en 1911 a essayé d'apporter un procédé de dosage de l'alcool, procédé qu'il considerait comme plus sensible que le procédé de Nicloux. La méthode qu'il a proposé consiste en:

a) Digestion des tissus avec l'acide phosphorique pour mettre tout l'alcool en liberté et pour faciliter sa distillation;

b) Filtration automatique de la partie distillée;

c) Application du réactif d'Anstie (0,5 gr de bichromate de K en dissolution dans 75 c. c. d'acide sulfurique concentré).

Cet auteur considère que le procédé proposé par lui présente cet avantage que les tissus en présence de l'acide phosphorique se liquefient et ainsi hâtent la distillation en même temps qu'ils permettent de recouvrir tout l'alcool. La filtration automatique du

distillat à travers du coton, disposé à l'extremité du tube de condensation, arreterait les produits de distillation des tissus animaux, en particulier du tube digestif (indol, scatol etc.), qui faussent le dosage de l'alcool éthylique. La méthode de Hanzlick nous parait bien inférieure à la méthode de Nicloux qui est à la fois plus simple et plus pratique, tont en étant très sensible, puisqu'on arrive facilement à doser les quantités de l'ordre de 0 c. c. 001 à 0 c. c. 002 en volume absolu.

Recemment V. Balthazard et Mᵉˡˡᵉ Lambert l'ont appliquée avec succès aux recherches de l'alcool contenu dans les cadavres, soumis à une expertise médico-légale. Ils ont pu apprecier sa valeur considérable et son exactitude rigoureuse.

Nous croyons que la méthode de Nicloux n'est remplaçable par aucune autre méthode proposée jusqu'ici et c'est de cette méthode que nous nous servirons au cours de nos recherches volumétriques de l'alcool dans les tissus et dans le sang.

II Technique de l'expérimentation

Les animaux (Rat blanc), dans les organes desquels nous voulions proceder au microdosage de l'alcool, recevaient cette dernière substance, mélangée avec leurs aliments habituels suivant le mode que nous avons décrit dans la deuxième partie de notre travail.

Ils ont été sacrifiés chaque fois par la simple section de la tête. Le sang a été recueilli tout frais et d'une façon attentive des vaisseaux du cou sectionnés. Les autres organes (testicule, foie, rein, cerveau, muscle) ont été reçus, après l'extirpation immédiate, dans les flacons à l'acide picrique (solution saturée), exactement tarés au préalable.

Après la détérmination rigoureuse du poids de l'organe on dilacère le tissu, au sein même de la dissolution, avec une paire de ciseaux, de manière à le reduire en morceaux très petits. On verse le tout dans un ballon et on lave ensuite avec une certaine quantité de la solution picrique le flacon vidé pour enlever tous les particules qui ont pu y rester, collés contre la paroi.

On procède ensuite à la distillation dans l'appareil de Schloesing-Aubin et on recueille le distillat dans une eprouvette graduée. Comme M. le Prof. Nicloux l'a demontré, $^1/_7$, voire $^1/_{10}$ du volume du liquide soumis à la distillation permet de recuperer la totalité de l'alcool. Le distillat est reparti dans trois petits tubes à essai en raison de 1 cc. dans chaque tube. Il est avantageux de se servir de ces petits tubes parce qu'ils permettent l'observation plus rigoureuse du virage. On

fait alors le dosage exactement suivant la méthode de Nicloux. En voici le principe:

Si l'on verse du bichromate de potasse en solution étendue et de l'acide sulfurique dans une solution très diluée d'alcool, ce dernier est oxydé, le bichromate est réduit et passe à l'état de sulfate de sesquioxyde de chrome. Si l'alcool est en excès la teinte est vert-bleue, couleur du sulfate de sesquioxyde de chrome étendu. Si, au contraire, le bichromate est en très petits excès (1—2 gouttes suivant M. Nicloux) la teinte subit un virage du vert-bleu au vert-jaune.

Pour obtenir ce virage, on prend 1 cc. de distillat dans le tube à essais, on y verse à l'aide d'une burette graduée, une quantité déterminée d'une solution de bichromate de potasse (solution à 3,8 p. 1000) et on y ajoute de l'acide sulfurique pur. Ce mélange s'échauffe fortement. Lorsque la quantité d'acide est suffisante le bichromate est décoloré, on revient à la burette et on verse peu à peu le bichromate. Entre chaque addition on chauffe légèrement à l'ébullition jusqu'à ce que la teinte passe du vert-bleu au vert-jaune persistant. On note alors le volume de bichromate employé.

Le calcul est alors simple.

Soit n le nombre de fractions de centimètres cubes indiqué par la burette pour obtenir la teinte vert-jaunâtre. Soit V le volume de distillat. Pour déterminer la quantité d'alcool absolu contenu dans la totalité du liquide à analyser il suffira de déterminer son volume (exprimé en cc) en remplaçant les inconnues dans la formule suivante par les valeurs trouvées:

$$\underset{\text{(alcool abs. en cc)}}{A} = \frac{V \times n}{1000}$$

Le chiffre obtenu indique la quantité d'alcool trouvé dans un poids (p) déterminé de tissu soumis à la distillation. Pour savoir la quantité d'alccol pour cent grammes de ce tissu il suffit, de multiplier le chiffre obtenu (A) par 100 et de diviser le resultat par le poids (p). Donc,

$$A' = \frac{A \times 100}{p}$$

(alcool p. 100)

III Exposé des faits

Les dosages que nous avons faits avec l'aide et sous le contrôle de M. le Prof. Nicloux, ont porté sur le sang, le testicule, le rein, le muscle, le foie et le cerveau. Nous avons réalisé quatre expériences dont voici les résultats:

EXPÉRIENCE I.

Rat mâle. Poids 184 gr. Addition à sa pâte de 3 cc. d'alcool absolu dilué. Deux heures après l'animal, légèrement ivre, a été sacrifié par décapitation.

1° **Testicule.** — Poids de l'organe 1,25 gr. Distillatum 6,8 cc. Solution de bichromate de K à 3,8 employée: 0,85.

Alcool = 6,8 × 0,85 : 1000 = 0,00578

Ceci pour 1,25. — Pour 100 = 0,00578 × 100 : 1,25 = **0,46**

2° **Sang.** — Poids 4,15. Distillat: 10,2. Bichromate à 3,8: 1,7

Alcool pour 4,15 = 10,2 × 1,7 : 1000 = 0,0173

Alcool pour 100 = 0,0173 × 100 : 4,15 = **0,42**

3° **Foie.** — Poids 3,2. Distillat: 10,0. Bichr.: 1,1

Alcool pour 3,2 = 10,0 × 10,1 : 1000 = 0,011

Alcool pour 100 = 0,011 × 100 : 3,2 = **0,34**

4° **Rein.** — Poids 1,04. Distillat: 6,2. Bichr.: 0,8

Alcool pour 1,04 = 6,02 × 0,8 : 1000 = 0,0049

Alcool pour 100 = 0,0049 × 100 : 1,04 = **0,47**

5° **Muscle.** — Poids 1,52. Distillat: 5,9. Bichromate: 0,95

Alcool pour 1,52 = 5,9 × 0,95 : 1000 = 0,00562

Alcool pour 100 = 0,00562 × 100 : 1,52 = **0,37**

6° **Cerveau** — Poids 0,66. Distillat: 5,2. Bichromate: 0,65

Alcool pour 0,66 = 5,2 × 0,65 : 1000 = 0,00338

Alcool pour 100 = 0,00338 × 100 : 0,66 = **0,51**

Nous pouvons réunir les résultats obtenus pour chaque organe dans un tableau récapitulatif et nous aurons:

Organe	Alc. trouvé $A = \frac{V \times n}{1000}$	Alcool p. 100 $A' = \frac{A \times 100}{p}$
Testicule	0,00578	**0,46**
Foie	0,011	0,34
Sang	0,0173	**0,42**
Rein	0,0049	0,47
Muscle	0,00562	0,37
Cerveau	0,00338	0,51

Il ressort à l'évidence du tableau précédent que la teneur en alcool du testicule et du sang se rapproche. Le testicule contient plus d'alcool que le foie. La teneur du cerveau est supérieure à la teneur du sang. Ce fait s'explique bien par l'état d'ivresse où l'animal se trouvait au moment du sacrifice. La teneur assez élevée du rein est dans le cas précédent plus grande que d'habitude. Il est en rapport probablement avec l'élimination relativement rapide de la substance toxique.

EXPÉRIENCE II.

Rat mâle. Poids 189 gr. Sacrifié par décapitation 5 heures après l'ingestion de la pâte alcoolisée. Etat normal: pas d'ivresse.

1° **Testicule.** — Poids 1,30. Distillat: 5,4. Bichromate: 0,75

Alcool pour 1,30 = 5,4 × 0,75 : 1000 = 0,00405

Alcool pour 100 = 0,00405 × 100 : 1,30 = **0,31**

2° **Foie.** — Poids 3,667. Distillat: 10,0. Bichromate: 0,85

Alcool pour 3,667 = 10,0 × 0,85 : 1000 = 0,0085

Alcool pour 100 = 0,0085 × 100 : 3,667 = **0,23**

3° **Sang.** — Poids 2,85. Distillat: 4,3. Bichromate: 1,85

Alcool pour 2,85 = 4,3 × 1,85 : 1000 = 0,00746

Alcool pour 100 = 0,00746 × 100 : 2,85 = **0,28**

4° **Rein.** — Poids 2,06. Distillat: 9,2. Bichromate: 0,55

Alcool pour 2,06 = 9,2 × 0,55 : 1000 = 0,00247

Alcool pour 100 = 0,00247 × 100 : 2,06 = **0,12**

5° **Muscle.** — Poids 4,21. Distillat: 9,2. Bichromate : 0,9

Alcool pour 4,21 = 9,2 × 0,9 : 1000 = 0,00828

Alcool pour 100 = 0,00828 × 100 : 4,21 = **0,196**

6° **Cerveau.** — Poids 1,615. Distillat: 5,8. Bichromate : 0,4

Alcool pour 1,615 = 5,8 × 0,4 : 1000 = 0,00232

Alcool pour 100 = 0,00232 × 100 : 1,615 = **0,145**

Le tableau récapitulatif que nous joignons ici nous montre encore plus nettement les résultats intéressants que nous avons obtenus.

Organe	Alc. trouvé $A = \frac{V \times n}{1000}$	Alcool p. 100 $A' = \frac{A \times 100}{p}$
Testicule	0,00405	**0,31**
Foie	0,0085	0,23
Sang	0,00746	**0,28**
Rein	0,00247	0,12
Muscle	0,00828	0,196
Cerveau	0,00232	0,145

La conclusion qu'on peut tirer de cette expérience en se basant sur les résultats exposés dans ce tableau est de plus nette. Le taux de l'alcool dans le testicule est plus élevé que celui dans les autres organes. La quantité d'alcool trouvée dans le sang se rapproche le plus de la quantité trouvée dans le testicule. Le foie contient moins d'alcool que le testicule.

EXPÉRIENCE III.

Rat mâle. Poids 235 gr. Sacrifié par décapitation. Des légers phénomènes d'ivresse.

1° **Testicule.** — Poids 1,435. Distillat: 4,5. Bichromate: 1,0

Alcool pour 1,435 = 4,5 × 1,0 : 1000 = 0,0045

Alcool pour 100 = 0,0045 × 100 : 1,435 = **0,314**

2° **Sang.** — Poids 5,649. Malheureusement par suite d'un accident nous n'avons pu doser l'alcool dans le sang.

3° **Foie.** — Poids 4,490. Distillat: 6,2. Bichromate: 1,65

Alcool p. 4,490 = 6,2 × 1,65 : 1000 = 0,0102

Alcool p. 100 = 0,0102 × 100 : 4,490 = **0,227**

4° **Rein.** — Poids 1,184. Distillat: 6,2. Bichromate: 0,55

Alcool p. 1,184 = 6,2 × 0,55 : 1000 = 0,0034

Alcool p. 100 = 0,0034 × 100 : 1,184 = **0,287**

5° **Muscle.** — Poids 4,378. Distillat: 6,0. Bichromate: 2,0

Alcool p. 4,378 = 6,0 × 2,0 : 1000 = 0,012

Alcool p. 100 = 0,012 × 1,00 : 4,378 = **0,278**

6° **Cerveau.** — Poids 1,218. Distillat: 4,5. Bichromate: 0,85

Alcool p. 1,218 = 4,5 × 0,85 : 1000 = 0,00382

Alcool p. 100 = 0,00382 × 100 : 1,218 = **0,314**

Bien que nous n'ayons pu doser le sang, le tableau récapitulatif nous montrera au moins que le foie contient toujours moins d'alcool que le testicule.

Organe	Alc. trouvé $A = \frac{V \times n}{1000}$	Alcool p. 100 $A' = \frac{A \times 100}{p}$
Testicule	0,0045	**0,314**
Foie	0,0102	**0,227**
Sang	—	—
Rein	0,00 3 4	0,287
Muscle	0,012	0,278
Cerveau	0,00328	0,314

On voit de plus que le cerveau contient la même quantité d'alcool que le testicule et que cette quantité par conséquent est supérieure à la quantité d'alcool dans le foie, qui dans le cas présent renferme moins d'alcool que le rein et que le muscle. On conçoit très bien que dans ces conditions le foie ne peut être considerer comme un organe d'entrepôt électif pour l'alcool, puisqu'il le laisse passer facilement en nature.

Toutes ces conclusions, tirées des espériences précédentes seront confirmées encore une fois de plus dans l'espérience dont les résultats nous allons maitenant exposér.

EXPÉRIENCE IV.

Rat mâle. Poids 190 gr. Sacrifié par décapitation. Pas de phénomènes d'ivresse.

1° **Testicule.** — Poids 1,20. Distillat: 5,0. Bichromate: 0,80

Alcool p. $1,20 = 5,0 \times 0,80 : 1000 = 0,0040$

Alcool p. $100 = 0,0040 \times 100 : 1,20 =$ **0,33**

2° **Foie.** — Poids 4,0. Distillat: 10,0. Bichromate: 0,95

Alcool p. 4,0 = 10,0 × 0,95 : 1000 = 0,0095

Alcool p. 100 = 0,0095 × 100 : 4,0 = **0,23**

3° **Sang.** — Poids 2,40. Distillat: 5,2. Bichromate: 1,90

Alcool p. 2,40 = 5,2 × 1,90 : 1000 = 0,00988

Alcool p. 100 = 0,0988 × 100 : 2,40 = **0,41**

4° **Rein.** — Poids 2,0. Distillat: 4,3. Bichromate: 0,50

Alcool p. 2,0 = 4,3 × 0,50 : 1000 = 0,00215

Alcool p. 100 = 0,00215 × 100 : 2,0 = **0,107**

5° **Muscle.** — Poids 4,5. Distillat: 9,5. Bichromate: 0,95

Alcool p. 4,5 = 9,5 × 0,95 : 1000 = 0,00902

Alcool p. 100 = 0,00902 × 1,00 : 4,5 = **0,20**

6° **Cerveau.** — Poids 1,40. Distillat: 5,3. Bichromate: 0,50

Alcool p. 1,40 = 5,3 × 0,50 : 1000 = 0,00265

Alcool p. 100 = 0,00265 × 100 : 1,40 = **0,18**

Dans le tableau récapitulatif ci-dessous nous retrouverons aisément les mêmes rapports réciproques entre les différents organes quant à la quantité d'alcool fixée.

Organe	Alc. trouvé $A = \frac{V \times n}{1000}$	Alcool p. 100 $A' = \frac{A \times 100}{p}$
Testicule	0,0040	**0,33**
Foie	0,0095	0,23
Sang	0,0988	**0,41**
Rein	0,00215	0,107
Muscle	0,00902	0,20
Cerveau	0,00265	0,18

Nous pouvons conclure une fois de plus que le testicule contient plus d'alcool que les autres organes et dans telles mesures que le taux d'alcool dans le testicule est très voisin du taux dans le sang.

* * *

Une question importante peut se poser. *Doit-on attribuer à l'alcool seul la réduction du bichromate de potasse en présence d'acide sulfurique?*

Voici ce que dit à ce sujet M. le Prof. Nicloux:

„On peut répondre que les liquides normaux de l'organisme, sang et lait; les tissus: foie, muscle etc. distillés dans l'appareil de M. le Prof. Gréhant, fournissent un liquide qui ne réduit par le bichromate de potasse en présence d'acide sulfurique, ceci na

turellement pour des quantités qui sont de même ordre que celles employées lors du dosage.

„Or, si une substance réductrice apparait dans le distillatum obtenu par la distillation de ces liquides ou tissus, après ingestion de l'alcool dans l'estomac, on est en droit de conclure que la réduction est due, soit à l'alcool, soit à des produits de transformation de l'alcool.

„Ces produits de transformation de l'alcool, on doit rationnellement les chercher parmi les produits d'oxydation (puisqu'il semble bien établi, aujourd'hui, que l'alcool est comburé dans l'organisme). Or, les produits d'oxydation de ce composé qui peuvent nous intéresser sont: l'aldéhyde et l'acide acétique.

„En ce qui concerne l'aldéhyde, je n'ai jamais pu la caracteriser, même par la réaction de Schiff: recoloration de la faschine décolorée par l'acide sulfureux et dont la sensibilité est relativement grande puisque la couleur pourpre obtenue avec une solution à $^1/_{10.000}$ est d'une intensité encore très appéciable. Les liquides distillés du sang et des tissus restent parfaitement incolores après l'addition du réactif.

„Quant à l'acide acétique, il ne réduit pas le bichromate de potasse en présence d'acide sulfurique.

„Ainsi donc, ces deux corps: aldéhyde et acide acétique doivent être éliminés, ils ne participent par à la réduction du bichromate."

Même si les deux corps existaient dans les tissus comme produits d'oxydation de la molécule alcool cela ne voudrait pas dire que ces tissus ne subiraient pas, au point de vue histologique, des altérations appréciables, puisque, d'après Roeser, les deux corps, aldéhyde et et acide acétique sont toxiques.

Une autre question a été soulevée, à savoir: *l'alcool existe-t-il normalement dans les tissus?* Aprés des recherches très précises Nicloux a conclu qu'il peut exister, à l'état normal, dans le sang et les tissus frais une trace infinitesimale de corps réducteurs, alcool au autres, mais que la proportion en est trop faible pour qu'elle puisse fausser les résultats du dosage.

* * *

Nous avons constaté que le testicule fixe une grande quantité d'alcool, introduit dans l'organisme par l'ingestion. Il est naturel et logique de se demander maintenant quelle est la raison de cette affinité élétive du tissu testiculaire pour l'alcool.

On reconnait l'action speciale que l'alcool excerce dans l'ivresse sur les cellules nerveuses. Cette action est bien saractérisée par les phénomènes d'abord excitateurs puis paralysants. La cellule nerveuse est donc rapidement attaquée. Nous croyons que cette action spéciale de l'accol pour la cellule nerveuse, action, qu'il présente dans l'intoxication aiguë intense, ne peut être rattachée qu'à une propriété physique de l'alcool, à savoir: sa solubilité dans les divers lipoïdes qui entrent dans la composition chimique de la membrane des cellules nerveuses (lécithine, cholestérine, protagon, cérébrine etc.). On conçoit très bien, du point de vue théorique, que la perméabilité possible de la cellule

séminale pour l'alcool soit également subordonnée à la solubilité de l'alcool dans les lipoïdes de la membrane et de la couche périphérique du cytoplasma. Cette propriété physique de l'alcool est certainement probable, puisque nous savons déjà que la teneur en lipoïde du cerveau est supérieure à la teneur des autres organes. Le testicule est très riche en lipoïdes, comme le montrent les recherches de Mayer et Schaeffer. L'alcool transporté par le sang aborde la cellule séminale et se trouve dans les conditions où doit jouer le *coefficient de partage.* Dissous dans le sang il va entrer en contact avec les lipoïdes de la membrane et se partagerait dès lors entre ces solvants suivant sa solubilité propre dans chacun d'eux. Il pénétrerait dans la cellule séminale en quantité d'autant plus considérable qu'il est plus soluble dans les lipoïdes de la membrane de ces cellules.

On pourra donc admettre, en suivant les idées que nous venons d'exposer, que la cellule séminale fixe l'alcool, en vertu de la solubilité de l'alcool dans les lipoïdes parce qu'elle contient ces substances en plus grande quantité que les autres tissus. La solubilité de l'alcool dans les lipoïdes et la perméabilité de la cellule séminale pour cette même substance fera d'ailleurs l'objet de nos recherches ultérieures.

Conclusions générales

I. Conclusions de l'étude histologique

L'étude histologique que nous avons faite, nous permet de tirer les conclusions suivants :

I

1° L'épithélium séminal est particulièrement sensible à l'action de l'alcool.

2° Les cellules séminales disparaissent dans l'ordre inverse de leur genèse. Les spermatogonies restent comme les derniers représentants de la lignée séminale.

3° La persistence de la couche génératrice rend possible la régénération de l'épithélium. Les tubes qui n'ont pas été dépourvus de cette couche régénérent leur épithélium, tandis que les tubes voisins, dont la couche de spermatogonies a été profondément atteinte par le processus dégénératif, subissent la dégénérescence complète.

4° Le syncytium sertolien présente une résistance beaucoup plus grande que l'épithélium séminal à l'action de l'alcool. Ses noyaux entrent en activité pro-

libératrice au moment où s'éteint l'activité spermatogénétique de l'épithélium.

5° La sensibilité de l'épithélium séminal vis-à-vis de l'intoxication alcoolique est plus grande que la sensibilité des cellules hépatiques. On trouve des lésions déjà avancées dans les cellules séminales à un moment où les cellules hépatiques n'en présentent pas encore.

6° La sensibilité de l'épithélium séminal peut être différente suivant les sujets. La durée de l'intoxication nécessaire pour produire chez le Rat blanc des troubles cytologiques est très variables.

II

1° Les altérations du noyau, qui paraît être très sensible à l'action toxique de l'alcool, représentent le phénomène initial et essentiel de la blastophtorie alcoolique.

2° Avant de mourir les cellules séminales manifestent encore quelques signes vitaux qui provoquent une déviation de leur évolution normale.

A) Les cellules séminales en voie de caryocinèse peuvent être atteintes par la dégénérescence alcoolique à n'importe quel stade de leur mouvement cinétique. Le plus grand nombre de ces cellules continuent à évoluer en présentant des processus cinétiques anormaux.

B) Les mitoses asymétriques s'observent dès le début de l'alcoolisme expérimental. Elles ont pour résultat une répartition inégale des chromosomes pendant les mitoses maturatives. L'évolution possible des cellules-filles jusqu'à la fin de la spermiogénèse et jusqu'à la formation de spermatozoïdes anormalement constitués est peut être susceptible d'expliquer la cause de tares héréditaires chez les enfants d'alcooliques. Les

perturbations déterminées dans la substance chromatique sont certainement au début beaucoup plus légères et échappent à l'examen microscopique. Mais l'existence indubitable des perturbations visibles dans l'évolution des chromosomes au cours des mitoses maturatives nous autorise à admettre l'existence d'altérations inobservables par nos procédés techniques actuels.

III

1° La glande interstitielle est beaucoup plus résistante que l'épithélium séminal vis-à-vis de l'intoxication alcoolique. Non seulement elle conserve son integrité, mais elle présente même un certain degré d'hyperplasie.

2° Le fait que l'integrité de la glande interstitielle coïncide avec l'intégrité des caractères sexuels secondaires et de l'appétit génésique confirme l'opinion que ces caractères et cet appétit sont sous la dépendance de la glande interstitielle et de sa sécrétion interne.

3° L'atrophie de la glande séminale alorsque la glande interstitielle conserve son intégrité montre qu'un certain degré d'intoxication alcoolique peut provoquer la stérilité sans déterminer l'impuissance.

4° L'hypertrophie de la glande interstitielles dans l'intoxication alcoolique semble confirmer la manière de voir qui attribue à la glande interstitielle un rôle de défense génitale contre l'action nocive des substances toxiques sur les éléments séminaux.

5° A un stade très avancé de l'intoxication alcoolique la glande interstitielle subit elle-même la dégénérescence pigmentaire.

II Conclusions de l'étude chimique

De nos recherches chimiques sur la teneur en alcool des différents tissus après son ingestion, en peut tirer les conclusions suivantes:

1° Les lésions observées dans le testicule au cours de l'intoxication alcoolique expérimentale doivent être attribués en premier lieu à l'action directe de l'alcool éthylique pur.

2° Le sang et le testicule renferment au même instant des proportions d'alcool sinon egales du moins très voisines.

3° Le testicule renferme une plus grande quantité d'alcool que le foie.

4° Ce dernier organe se laisse facilement impregner et traverser par l'alcool.

5° La teneur en alcool du testicule nous paraît supérieure à la même teneur des autres organes importants.

6° Les résultats de nos recherches chimiques confirment pleinement nos constations histologiques et on peut dire que la sensibilité particulière du tissu testiculaire vis-à-vis de l'alcool éthylique pur s'explique par l'affinité élective que presente ce tissu pour l'alcool.

7° Cette affinité élective du testicule pour l'alcool pourrait être attribué à la perméabilité speciale de la cellule séminale, riche en lipoïdes.

Index bibliographique

Adler. — Arch. für exp. Path., Bd. 65, p. 326.

Anthony. — The effect of alcoholism upon paternity. Gaz. hebd. 1897.

Arlett and Wells. — The effect of alcohol an the reproduction tissues. Journ. exp. de médecine 1917 T. 26, p. 769.

Bergonie et Tirbondeau. — Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1905.

Bertholet Ed. — a) Action de l'alcoolisme chronique sur les organes de l'homme et sur les glandes reproductrices. Lausanne, Ed. Francfurter, 1913;

b) Petit atlas manuel des altérations anatomo-pathologiques des organes dans l'alcoolisme chronique. Paris, Doin, 1913.

Bouin P. — a) Phénomènes cytologiques anormaux dans l'histogènese et l'atrophie expérimentale du tube séminifère, Thèse de Nancy, 1897.

b) A propos du noyau de la cellule de Sertoli. Biblio. anat. 1899.

Bouin et Garnier. — Altérations de la glandes éminifère au cours de l'alcoolisme expérimental chez le Rat blanc. C. R. de la Société de Biologie, p. 23, séance du 13 janvier, 1900.

Bourneville. — a) Influence étiologique de l'alcoolisme sur l'idiotisme, Progrès medical, 1897;

b) Action de l'alcool sur la production de l'idiotie et de l'épilepsie. Progrès médical, 1897.

Broman Ivar. — a) Ueber Riesenspermatiden bei „Bombinator igneus". Anat. Anzeiger, 1900, XVII, No. 1;

b) Anatomische Hefte, 1902.

Bunge. — Les sources de dégénérescence. Conférence faite le 28 février 1910 à Bâle.

Buschke und Schmidt. — Ueber die Wirkung der Roentgenstrahlen auf Drüsen. Deutsche medez. Wochenschrift No. 13, 1905.

Cazin. — Contribution à l'étude de dégénérescence cellulaire. Journal d'anat. et de Physiologie, 1890.

Ceni. — a) L'influenza del cervello sullo sviluppo e sulla funzione degli organi seminali maschili. Riviste sperimantale di Freniatria 1909, Bd. 35, II;

b) L'influenza di alcune sostance d'azione prevalentimente cerebrale sulla funzione dei testicoli. Ibid. p. 63.

Cordes. — Untersuchungen über den Einfluss akuter und chronischer Allgemeinerkrankungen auf die Testikel. Virch. Arch., Bd. 151, S. 402.

Cornil et Alvarez. — Memoire pour servir à l'histoire du rhinosclerome. Arch. de Physiol. normale et path. T. VII, 1885.

Démaux. — Facheuse influence exercée sur les enfants par l'ivresse du père au moment de la conception. C. R. acad. de sc. 1860, Livre XXXI.

Drüner. — Beiträge zur Kenntnis der Kern- und Zellendegeneration und ihre Ursache. Jenaische Zeitschrift für Naturwissenschaft, Bd. XXVIII, 1894.

Dungay. — A study of the effects of onjury upon the fertilizing power of sperm. IV. Experiments A. upon Nereins 4 alcohol in Biological Bulletin Vol. XXV, No. 4, 1913.

Dürck. — a) Verhandl. der Deutschen Path. Gesellsch. 1907.

b) Spez. path. Histologie, Bd. 2.

Mlle Erlich. — La posterité des alcooliques. Thèse de Lausanne, 1910.

Fahr. — Zur Frage des chronischen Alkoholismus. Verhdl. der Deutsch. Path. Gesell. 1909. IV. Sitzung.

Féré. — a) Notes sur l'influence de l'exposition préalable aux vapeurs d'alcool sur l'inoculation de l'oeuf de poule. C. R. de la Soc. de Biol. 1893, p. 773.

b) Présentation des poulets vivants provenant d'oeufs ayant subi des injections d'alcool éthylique dans l'albumen. C. R. de la Soc. de Biol. 1894, p. 646.

c) Recherches sur la puissance thératogène dans alcools naturels. C. R. de la Soc. de Biol. Livre XXXII, p. 455.

Foa. — Premier Congrès international de Pathologistes. Turin 2.—6. mai 1911.

Forel A. — a) Alkohol und Keimzellen (Blastophtorische Entartung). Münch. med. Wochenschrift Nr. 49, 1911.

b) Question sexuelle (chapitre I: Blastophtorie). Paris, Masson, 1919.

Gourbaux et Follin. — Cryptorchidie chez l'homme et les principaux animaux domestiques. Soc. de Biol. 8. mars 1857.

Giuzetti. — Ueber die normale und pathologische Struktur der Wand der gewundenen Samenkanälchen beim erwachsenen Menschen. Beiträge zur Path. Anat. und Allg. Path. Bd. XXXIII, 1905.

Hansemann. — a) Ueber asymetrische Zelltheilungen Epithelkrebsen und deren biologischen Bedeutung. Virch. Arch. Bd. CXIX, 1890.

b) Ueber pathologische Mitosen. Virch. Arch. Bd. CXXIII, 1891.

Hanzlick. — On the recouvery of alcohol from animal tissues. The journal of Biological chemisty Vol. XI, 1912.

Hermann. — Beiträge zur Histologie des Hodens. Arch. f. micr. Anat. Bd. XXXIV, 1898.

Herxheimer und Hofmann. — Ueber die Anat. Wirkungen der Röntgenstrahlen auf den Hoden. Deutsch. med. Wochenschrift Nr. 136, 1908.

Herxheimer. — Zur feineren Struktur der Tuberkulösen Riesenzellen. Verhandl. der Deutsch. Path. Gesell. 1914.

Hodge. — Experiments on the physiol. of alcohol. Appletons popular. Science monthly.

Ivanow. — a) Action de l'alcool sur les spermatozoïdes des mamifères. C. R. de la Soc. de Biol. 1913 (Reunion de St. Petersbourg, séance du 29 janvier 1913).

b) Expériences sur la fécondation des mamifères avec le sperme mélangé d'alcool. C. R. de la Soc. de Biol. 1913.

Janosik. — Die Atrophie der Follikel und ein seltsames Verhalten der Eizelle. Arch. f. micr. Anat. Bd. XLVIII, 1897.

Kesteven. — Einwirkung des Alcools auf Protoplasma. Brit. med. Journ. Nr. 2468.

Koch. — Zwischenzellen und Hodenatrophie. Virch. Arch. Bd. CCII H. 3, 1910.

Kyrle. — Ueber experimentelle Hodenatrophie. Verhandl. der Deutsch. Path. Gesell. 14. Tagung, 1910.

Kyrle und Schopper. — Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf Leber und Hoden des Kaninchens. Virch. Arch. Bd. 215, H. 3, 1914.

Mac Dowell. — The influence of parental alcoholisme on the learning capacity of offspring. The anat. Record. Vol. XI, 1917.

Majerius. — Zentralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 26, p. 33, 1915.

Mathieu. — Etat du tube séminifère dans un testicule sarcomateux. Bibliographie anat. Nr. 2, 1897.

Maximow. — Die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Hodenverletzungen und die Regenerationsfähigkeit des Hodengewebes. Zieglers Beiträge. Bd. XXVI, 1899.

Mayer et Schoeffer. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes. Journ. de Physiol. et de Path. Générale, 1913.

Morat et Doyen. — Traité de Physiologie (chapitre: reproduction). T. II, 1918.

Nicloux. — a) Recherches expérimentales sur l'action de l'alcool dans l'organisme. Détermination d'un „alcoolisme congeintal". Thèse, Paris 1900.

b) Simplification de la méthode de dosage de l'alcool dans le sang et dans les dissus. C. R. de la Soc. de Biologie T. LX, 1906.

c) Sur le dosage et de la distiliation de traces d'alcool éthylique. Application au dosage dans le sang, l'urine et les tissus. C. R. de la Soc. de Biol. T LXXIV, 1913.

Ovize. — Alcoolisme et dépopulation: Thèse, Lyon, 1900.

Pflüger. — Ueber die Eierstöcke der Säugetiere und des Menschen. Leipzig, 1863.

Poïarkow. — L'influence du jeune sur le travail des glandes sexuelles du chien. C. R. de la Soc. de Biolologie, 1913.

Regaud. — a) Les bouchons cellulaires occupant la lumière des tubes séminifères. Biblio. anat. VII, 1899;

b) Les cellules séminales abortives. Biblio. anat. VII, 1899.

c) Dégénérescence des cellules seminales chez les Mamifères en l'absence de tout état pathologique. C. R. de la Soc. de Biol. 1900;

d) Evolution thératologique des cellules séminales, Biblio. anat. 1900, T. VIII.

e) Etudes sur la structure des tubes séminifères et sur la spermatogenèse chez les Mamifères. Archives d'anat. micr. T IX et XI. 1909—1910.

Renon. — Maladies populaires. Paris, 1907. Masson & Cie.

Roeser. — Rôle de l'alcool dans la nutrition. C. R. de la Société medico-chirurgicale, 1903.

Saltykow. a) Beitrag z. Kenntnis der durch Alkohol hervorgerufenen Organenveränderungen. Vhdl. der Deutsch. path. Gesellsch., 1910;

b) Experimentelle Forschung über die pathologische Anatomie des Alkoholismus chronicus. Zentralblatt für allgem. Path. und path. Anatomie, Bd. XXII, 1911.

Seldin. — Ueber die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe. Königsberg, 1904.

Schenk. — Bemerkungen zu Forels Lehre von der Keimschädigung durch Alkohol (Blastropthorie). Zeitschrift für Medicinalbeamte, No. 22, 1912.

Schönberg. — Ueber eine unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere. Münchner Med. Wochenschrift, No. 43, 1903.

Schopper. — Experimentelle Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen Leberschädigung und Hodenveränderung. Frankf. Zeitschr. für Path., Bd. VIII, 1911.

Simmonds. — a) Ueber die Ursache der Azoospermie. Aerztlicher Verein zu Hamburg, 1898.

Stockard. — An Experimental Study of Racial Degeneration in Mammals treated with. alcohol. Arch. int. med. 1912.

Stockard and Craig. — An Experimental study of the influence of alcohol on the germ cells and the developing embry of mammals. Arch. für Entwicklungsmechanik der Organismen, 1912.

Triboulet, Mathieu, Mignot. — Traité de l'alcoolisme, 1905.

Todde. — L'azione dele alcool sullo sviluppo e sulla funzione dei testicoli. Rivista sperimentale di freniatria, XXXVI, 1910.

Waldeyer. — Eierstock und Ei. Leipzig, 1870.

Weichselbaum. — Ueber Veränderungen der Hoden bei chronischem Alkoholismus. Verhandl. der Deutschen Path. Gesellschaft, 1910.

Ziegler. — Ueber die Einwirkung des Alkohols auf die Entwicklung der Seeigel. Biol. Zentralblatt, Bd. XXIII No. 11, 1903.

FIGURE I.

Tube séminifère dont la lumière est occupée par un bouchon cellulaire. Tout autour les spermatozoïdes. Dégénérescence légère des cellules qui constituent le bouchon.

Obj. 7 de Koritska, ocul 2, Image projetée sur la table de travail.

FIGURE II.

Formation de tératocytes aux dépens des spermatides dont les noyaux subissent la dégénérescence vacuolaire.

Même grossissement que pour la fig. I.

FIGURE III.

Tératospermatide formée dans la lumière rétrécie d'un tube séminifère. Noyaux ont pris la situation périphérique.

Même grossissement.

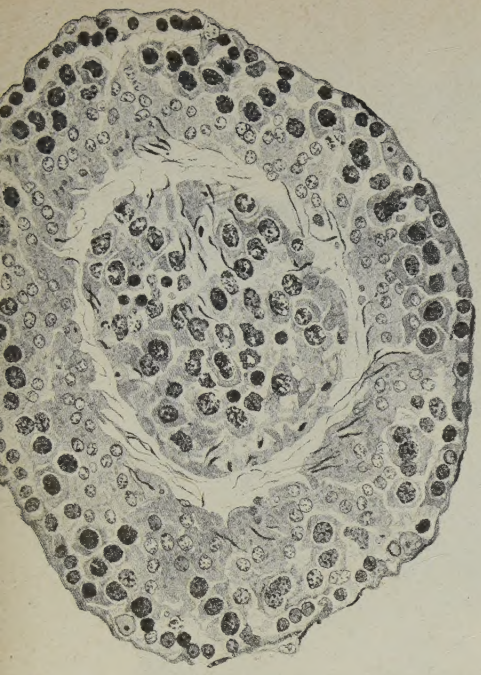

FIG. I

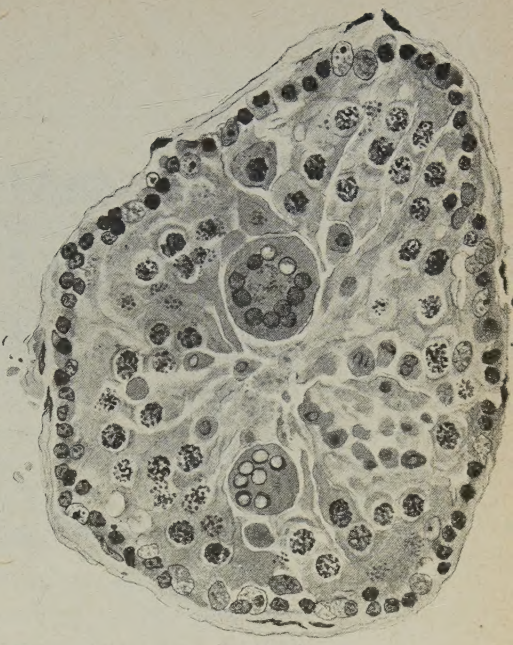

FIG. III

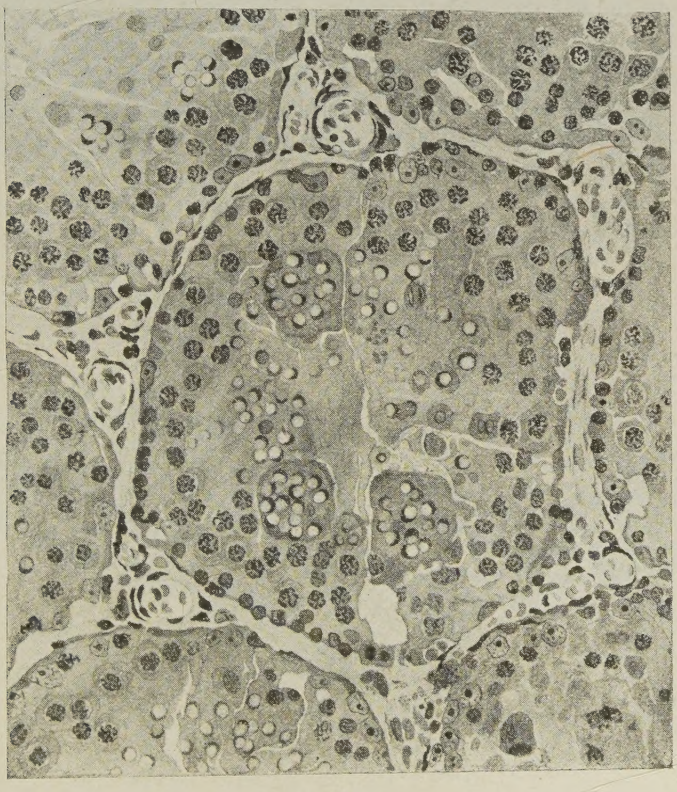

FIG. II

FIGURE IV.

Cette figure est déstinée à montrer la dissociation morphologique de la glande interstitielle et de la glande séminale. La première est hypertrophiée, la seconde atrophiée. Des tubes ne contiennent que le syncytium sertolien avec quelques noyaux. Entre les tubes ou voit les cordons larges de cellules interstitielles.

FIGURE V.

Membrane épaissie du tube séminifère complètement vidé. A l'intérieur de ce peloton difforme quelques débris du syncytium et des noyaux.

Obj. 7 de Koritska ocul. 2. Image projetée sur la table du travail.

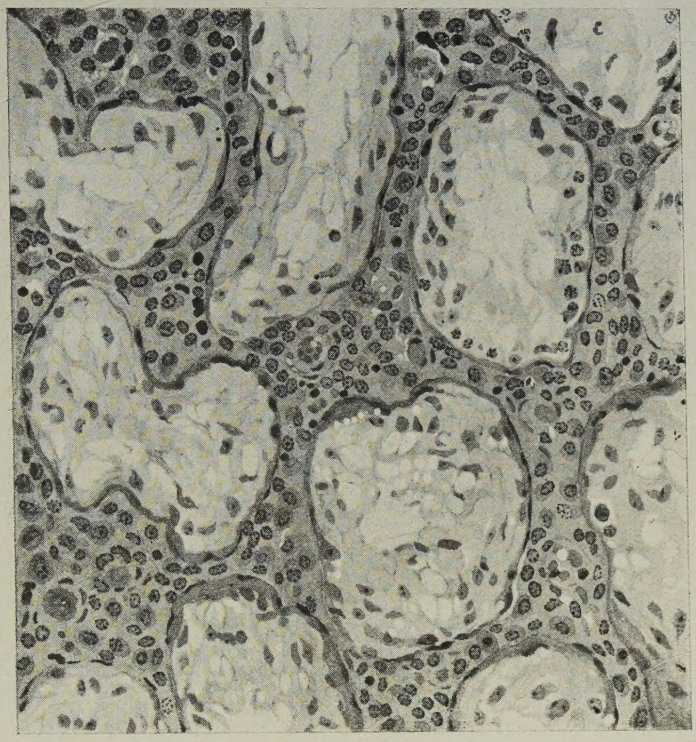

FIG. IV
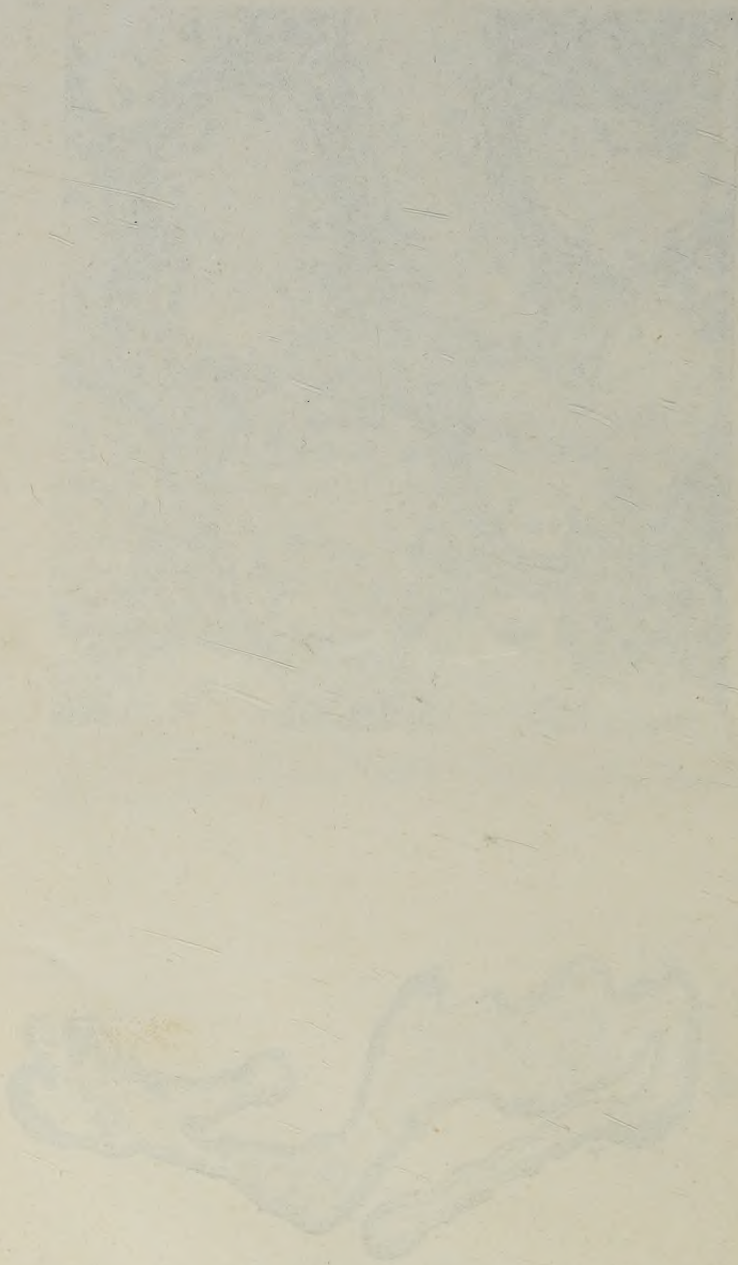
FIG. V